

cobas[®] **MPX**

Multiplex-HIV-, HCV- & HBV-Nukleinsäuretest zur Verwendung auf den cobas[®] 5800/6800/8800 Systems

In-vitro-Diagnostikum

cobas[®] MPX – 480	P/N: 09040862190
cobas[®] MPX Control Kit	P/N: 09040846190
cobas[®] NHP Negative Control Kit	P/N: 09051554190
cobas omni MGP Reagent	P/N: 06997546190
cobas omni Specimen Diluent	P/N: 06997511190
cobas omni Lysis Reagent	P/N: 06997538190
cobas omni Wash Reagent	P/N: 06997503190

Inhaltsverzeichnis

Verwendungszweck	5
Zusammenfassung und Erklärung des Tests	5
Reagenzien und Materialien	8
cobas® MPX-Reagenzien und Kontrollen	8
cobas omni-Reagenzien für die Probenvorbereitung	12
Lagerungsbedingungen für Reagenzien	13
Handhabung der Reagenzien für das cobas® 5800 System	13
Handhabung der Reagenzien für die cobas® 6800/8800 Systems	14
Zusätzlich benötigte Materialien für das cobas® 5800 System	14
Zusätzlich benötigte Materialien für die cobas® 6800/8800 Systems	15
Benötigte Geräte und Software.....	15
Vorsichtsmaßnahmen und ordnungsgemäße Handhabung	16
Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen	16
Umgang mit Reagenzien	16
Gute Laborpraxis	17
Entnahme, Transport, Lagerung und Pooling von Proben	17
Blutproben lebender Spender	17
Blutproben verstorbener Spender	20
Gebrauchsanweisung	21
Automatisches Pipettieren und Poolen von Proben (optional).....	21
Hinweise zum Verfahren	21
Durchführung des cobas® MPX-Tests auf dem cobas® 5800 System	22
Durchführung des cobas® MPX-Tests auf den cobas® 6800/8800 Systems.....	23

Ergebnisse	24
Qualitätskontrolle und Gültigkeit der Ergebnisse auf dem cobas® 5800 System.....	24
Kontrollergebnisse auf dem cobas® 5800 System	24
Qualitätskontrolle und Gültigkeit der Ergebnisse auf den cobas® 6800/8800 Systems.....	25
Interpretation der Ergebnisse	26
Weiterführende Informationen zur Interpretation der Ergebnisse auf dem cobas® 5800 System	27
Wiederholungsmessung für einzelne Proben.....	27
Verfahrenseinschränkungen.....	27
Systemäquivalenz und -vergleich.....	27
Nichtklinische Leistungsmerkmale für die cobas® 6800/8800 Systems	28
Wichtigste Leistungsmerkmale	28
Proben lebender Spender.....	28
Nachweisgrenze (LoD).....	28
Reproduzierbarkeit.....	33
Genotypverifizierung	35
Serokonversions-Panels	39
Analytische Spezifität	42
Analytische Spezifität – Störsubstanzen	43
Korrelation.....	44
Gesamtsystemausfall	45
Kreuzkontamination	45
Proben verstorbener Spender.....	46
Sensitivität.....	46
Spezifität.....	47
Reproduzierbarkeit.....	47

Klinische Leistungsmerkmale für die cobas® 6800/8800 Systems	49
Reproduzierbarkeit	49
Klinische Spezifität.....	52
Reaktivität in der Blutspenderpopulation	52
Reaktivität bei Plasmaspendern.....	53
Studien an Populationen mit hohem Risiko	54
Klinische Sensitivität	56
Studien in NAT-positiven Populationen.....	56
Klinische Sensitivität bei für HIV-1 Gruppe O und HIV-2 seropositiven Populationen.....	57
Für HIV-1 Gruppe O seropositive Populationen.....	57
HIV-2-seropositive Populationen	58
Bestätigung der serologischen Ergebnisse	59
Weitere Informationen	60
Wichtigste Leistungsmerkmale des Tests	60
Symbole	61
Herstellung und Import	62
Marken und Patente.....	62
Copyright.....	62
Literatur	63
Dokumentversion.....	66

Verwendungszweck

Der **cobas**® MPX-Test zur Verwendung auf den **cobas**® 5800/6800/8800 Systems ist ein qualitativer *in-vitro*-Test für die direkte Detektion der RNA des humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) Gruppe M, der RNA des HIV-1 Gruppe O, der RNA des humanen Immundefizienz-Virus Typ 2 (HIV-2), der RNA des Hepatitis-C-Virus (HCV) und der DNA des Hepatitis-B-Virus (HBV) in Humanplasma und -serum.

Dieser Test wurde für das Screening von Spenderproben auf RNA von HIV-1 Gruppe M, HIV-1 Gruppe O, HIV-2 und HCV sowie auf HBV-DNA in Plasma- und Serumproben einzelner menschlicher Spender, einschließlich Spendern von Vollblut und Blutbestandteilen sowie anderer Lebendspenden, konzipiert. Des Weiteren kann dieser Test für das Screening von Blutproben von Organ- und Gewebespendern verwendet werden, die entnommen werden, während das Herz des Spenders noch schlägt, sowie für Blutproben von verstorbenen Spendern ohne Herzaktivität. Das Plasma oder Serum sämtlicher Spender kann dem Screening in Form von Einzelproben unterzogen werden. Bei Vollblutspenden und Spenden von Blutbestandteilen können die Plasma- oder Serumproben einzeln getestet werden; die Plasmaproben können auch in Pools, die aus gleichen Aliquots einzelner Proben bestehen, getestet werden. Proben verstorbener Organ- und Gewebespenden können nur als Einzelproben dem Screening unterzogen werden.

Bei Einzelproben werden die Ergebnisse gleichzeitig ermittelt und nach HIV, HCV und HBV unterschieden.

Der **cobas**® MPX-Test kann als ergänzender Test zur Bestätigung von HIV-Infektionen für Proben betrachtet werden, die mit einem CE-IVD-Test wiederholt als reaktiv auf Antikörper gegen HIV und mit dem **cobas**® MPX-Test ebenfalls als reaktiv befunden wurden.

Der **cobas**® MPX-Test kann als ergänzender Test zur Bestätigung von HCV-Infektionen für Proben betrachtet werden, die mit einem CE-IVD-Test wiederholt als reaktiv auf Antikörper gegen HCV und mit dem **cobas**® MPX-Test ebenfalls als reaktiv befunden wurden.

Der **cobas**® MPX-Test kann als ergänzender Test zur Bestätigung von HBV-Infektionen für Proben betrachtet werden, die mit einem CE-IVD-Test wiederholt als reaktiv auf das Hepatitis-B-Oberflächenantigen und mit dem **cobas**® MPX-Test ebenfalls als reaktiv befunden wurden.

Dieser Test ist nicht als Hilfsmittel zur Diagnose einer HIV-, HCV- oder HBV-Infektion vorgesehen.

Zusammenfassung und Erklärung des Tests

Hintergrund: Screening von Blut auf durch Transfusion übertragbare Virusinfektionen

Ein großes Risiko bei der Transfusion von Blut und Blutbestandteilen ist die mögliche Übertragung viraler Infektionen, insbesondere des humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) und Typ 2 (HIV-2), des Hepatitis-C-Virus (HCV) und des Hepatitis-B-Virus (HBV). Diese Krankheitserreger werden primär durch den Kontakt mit kontaminiertem Blut oder Blut- und Plasmaprodukten, durch den Kontakt mit bestimmten Körpergeweben oder -flüssigkeiten, durch sexuellen Kontakt oder von einer infizierten Mutter auf das Neugeborene übertragen.

HIV-1 kommt weltweit vor, die Prävalenz beträgt insgesamt 1,1 % (0,56 % in Nordamerika und 0,25 % in Westeuropa).¹ Bei mit HIV-1 infizierten Personen kann 3 bis 6 Wochen nach der Erstinfektion für einen kurzen Zeitraum eine anfangs akute, einer Grippe ähnelnde Erkrankung auftreten, die mit einer hochgradigen Virämie im peripheren Blut einhergeht. Gegenwärtig gibt es drei genetische Hauptgruppen von HIV-1: Gruppe M (Main), Gruppe N (Non-M-Non-O) und Gruppe O (Outlier). Gruppe M ist stark verbreitet und wird in 9 Subtypen und verschiedene rekombinante Formen (CRF, circulating recombinant forms) unterteilt.²⁻⁴

HIV-2 wurde erstmals 1986 von Patienten aus Westafrika isoliert. HIV-1 und HIV-2 weisen identische Übertragungsmechanismen auf und werden mit ähnlichen opportunistischen Infektionen und mit dem erworbenen Immundefizienz-Syndrom (AIDS) in Verbindung gebracht.^{5,6} Die Prävalenz von HIV-2 liegt in einigen afrikanischen Ländern bei über 1 %, und die Verbreitung von HIV-2 nimmt in bestimmten Teilen Europas und in Indien zu.⁷⁻¹¹

HCV gilt in 90 % bis 95 % aller Fälle von Non-A-Non-B-Posttransfusionshepatitis als Hauptkrankheitserreger.¹²⁻¹⁴ Die gemeldete Prävalenz von HCV liegt zwischen 0,5 % und 2,0 % in Westeuropa¹⁵ und zwischen 6 % und 40 % in Ägypten.¹⁶

Über 2 Milliarden der derzeit lebenden Menschen waren bereits einmal in ihrem Leben mit HBV infiziert.

Ca. 350 Millionen davon sind chronisch infiziert und werden zu Trägern des Virus.¹⁷⁻¹⁹ Sowohl HCV als auch HBV können eine chronische Leberinsuffizienz auslösen; zudem sind sie mit einem Anteil von 78 % an den weltweiten Fällen die häufigste Ursache von Leberzirrhosen und Leberkarzinomen.²⁰

Nutzen von NAT-Tests

Durch serologische Screening-Tests konnte die Gefahr einer Übertragung viraler Infektionen durch die Transfusion von Blut und Blutprodukten deutlich reduziert, aber nicht vollständig ausgeschlossen werden. Das Testen von Vollblutspenden und Plasmaspenden auf HBV begann in den frühen 70er Jahren mit HBsAg-Assays und setzte sich in den 80er Jahren mit Anti-HBc-Assays fort. Zusätzlich zum HBV-Screening werden Blut- und Plasmaspenden regelmäßig durch Screening mit EIAs (Enzym-Immunoassays) auf HIV- und HCV-Antikörper getestet.^{21,22} Bei Blutspenden, die im Zeitraum der Serokonversion gewonnen werden, besteht ein Restrisiko der Übertragung. Dieser Zeitraum beträgt bei HIV-1 ca. 19 Tage, bei HCV ca. 65 Tage und bei HBV ca. 36 Tage.²³ Durch Testen auf virale Nukleinsäuren (HIV-1-RNA, HCV-RNA bzw. HBV-DNA) mittels Nukleinsäure-Amplifikationstechnik (NAT) lässt sich dieses Risiko erheblich reduzieren.^{24,25} Seit der Einführung der NAT ist das Restrisiko bei Transfusionen in den USA auf aktuell 1:1,5 Millionen bei HIV-1, 1:1,2 Millionen bei HCV und 1:280.000 bis 1:355.000 bei HBV gesunken.^{26,27} Laut entsprechenden Berechnungen für Deutschland, wo NAT-Tests seit 1999 angewendet werden, liegt das Restrisiko für durch Transfusion übertragene Infektionen bei 1:4,3 Millionen bei HIV-1, 1:10,9 Millionen bei HCV und 1:360.000 bei HBV.²⁴ Im Fall von HBV ermöglicht der NAT-Test zudem die Aussonderung von Spendern mit okkulten HBV-Infektionen, bei der HBV-DNA nachweisbar, jedoch kein HBsAg vorhanden ist,²⁸ sowie von geimpften Spendern mit subklinischer Durchbruchinfektion.²⁹⁻³¹

Erklärung des Tests

Der **cobas**® MPX-Test ist ein qualitativer Multiplex-Test zur Verwendung auf den **cobas**® 5800/6800/8800 Systems. Der **cobas**® MPX-Test ermöglicht die gleichzeitige Detektion und Unterscheidung von HIV-RNA, HCV-RNA, HBV-DNA und der internen Kontrolle in infizierten Einzel- oder gepoolten Plasmaproben in einem einzigen Test. Mit dem Test kann nicht zwischen HIV-1 Gruppe M, HIV-1 Gruppe O und HIV-2 unterschieden werden.

Testprinzipien

Der **cobas**® MPX-Test basiert auf Echtzeit-PCR-Technologie und wird auf einem vollautomatisierten System zur Probenvorbereitung (Extraktion und Aufreinigung der Nukleinsäuren) mit anschließender PCR-Amplifikation und Detektion durchgeführt. Das **cobas**® 5800 System ist ein integriertes Einzelgerät. Die **cobas**® 6800/8800 Systems bestehen aus einem Probenzufuhrmodul, einem Transfermodul, einem Aufarbeitungsmodul und einem Analysenmodul. Die automatische Datenverwaltung erfolgt über die Software des **cobas**® 5800 Systems bzw. der **cobas**® 6800/8800 Systems, die jedem Test das Ergebnis „nicht reaktiv“, „reaktiv“ oder „ungültig“ zuweist. Bei Verwendung des **cobas**® 5800 Systems wird für die Überprüfung der Ergebnisse und den Ausdruck von Berichten die **cobas**® Synergy Software empfohlen. Diese wird außerdem benötigt, um Ergebnisse an ein Labor-Informations- und Management-System (LIMS) oder ein anderes System zur Ergebnisverwaltung zu senden. Bei Verwendung der **cobas**® 6800/8800 Systems können die Ergebnisse direkt am

Bildschirm des Systems eingesehen, als Bericht gedruckt oder an ein LIMS oder ein anderes System zur Ergebnisverwaltung gesendet werden.

Proben können einzeln oder in Pools mit mehreren Proben getestet werden.

Bei Verwendung des **cobas**® 5800 Systems ist der Einsatz der **cobas**® **Synergy** Software obligatorisch, auch wenn kein Pooling erfolgt. Wird vor der Analyse ein Pooling durchgeführt, kann die **cobas**® **Synergy** Software mit dem Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet IVD eingesetzt werden.

Wenn die **cobas**® 6800/8800 Systems verwendet und Pools erstellt werden sollen, kann vor der Analyse das **cobas** p 680 instrument oder die **cobas**® **Synergy** Software mit dem Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet IVD optional zur Vorbereitung der Pools eingesetzt werden.

In der Probe enthaltene Nukleinsäure und hinzugegebene Armored RNA-IC-Moleküle (die als Prozesskontrolle für die Probenvorbereitung und die Amplifikation/Detektion dienen; IC = interne Kontrolle) werden gleichzeitig extrahiert. Zusätzlich kommen bei dem Test vier externe Kontrollen zum Einsatz: drei Positiv- und eine Negativkontrolle. Die virale Nukleinsäure wird durch Zugabe von Proteinase und Lysereagenz zur Probe freigesetzt. Die freigesetzte Nukleinsäure bindet an die Silica-Oberfläche der hinzugefügten magnetischen Glaspartikel. Nicht gebundene Substanzen und Verunreinigungen, beispielsweise denaturiertes Protein, Zelltrümmer und potenzielle PCR-Inhibitoren (etwa Hämoglobin) werden durch anschließende Waschreagenzschritte entfernt. Die aufgereinigte Nukleinsäure wird danach mit einem Elutionspuffer bei erhöhter Temperatur von den magnetischen Glaspartikeln gelöst.

Zur selektiven Amplifikation der Zielnukleinsäure aus der Spenderprobe werden viruspezifische Forward- und Reverse-Primer eingesetzt, die aus hochkonservierten Regionen der viralen Nukleinsäure ausgewählt wurden. Bei HIV-1 Gruppe M werden zwei unterschiedliche Regionen des viralen Genoms amplifiziert („Dual Target“-Prinzip). Für die reverse Transkription und die Amplifikation wird ein thermostabiles DNA-Polymeraseenzym eingesetzt. Der Master-Mix enthält anstelle von Desoxythymidintriphosphat (dTTP) Desoxyuridintriphosphat (dUTP), das in die neu synthetisierte DNA (Amplifikat) eingebaut wird.³²⁻³⁴ Etwaige Verunreinigungen durch Amplifikate aus vorherigen PCR-Läufen werden beim Erwärmen im ersten thermozyklischen Schritt durch das im PCR-Master-Mix enthaltene Enzym AmpErase (Uracil-N-Glykosylase) eliminiert. Neu gebildete Amplifikate dagegen werden nicht eliminiert, da das AmpErase-Enzym durch Temperaturen über 55 °C inaktiviert wird.

Der **cobas**® MPX-Master-Mix enthält Detektionssonden, die spezifisch für HIV-1- (Gruppen M und O), HIV-2-, HCV-, HBV- oder IC-Nukleinsäure sind. Es sind Detektionssonden für jedes Ziel der HIV-1-Gruppe M sowie zwei Sonden für HCV enthalten. Die HIV-, HCV-, HBV- und IC-Detektionssonden sind alle mit einem von vier fluoreszierenden Reporterfarbstoffen markiert. Zudem ist jede Sonde mit einem fünften Farbstoff versehen, der als Quencher dient. Da die vier spezifischen Reporterfarbstoffe bei definierten Wellenlängen gemessen werden, ist die gleichzeitige Detektion und Unterscheidung der amplifizierten HIV-, HCV- und HBV-Zielsequenzen und der internen Kontrolle möglich.^{35, 36} Das Fluoreszenzsignal der intakten, nicht an die Zielsequenz gebundenen Sonden wird durch den Quencher-Farbstoff unterdrückt. Während des PCR-Amplifikationsschritts werden die Sonden an die betreffenden einsträngigen DNA-Templates hybridisiert und durch die 5'-3'-Nukleaseaktivität der DNA-Polymerase gespalten. Dadurch kommt es zur Trennung der Reporter-Farbstoffe und des Quencher-Farbstoffs, und es entsteht ein Fluoreszenzsignal. Mit jedem PCR-Zyklus werden zunehmende Mengen gespaltener Sonden erzeugt, und das kumulative Signal des Reporterfarbstoffs steigt entsprechend an. Da die vier spezifischen Reporterfarbstoffe bei definierten Wellenlängen gemessen werden, ist die gleichzeitige Detektion und Unterscheidung der amplifizierten HIV-, HCV- und HBV-Zielsequenzen sowie der IC möglich.

Reagenzien und Materialien

cobas® MPX-Reagenzien und Kontrollen

Sämtliche ungeöffnete Reagenzien und Kontrollen sollten wie in Tabelle 1 bis Tabelle 4 empfohlen gelagert werden.





Tabelle 1 cobas® MPX-Test



cobas® MPX-Test Bei 2–8 °C lagern. Kassette mit 480 Tests (P/N 09040862190)		
Kitkomponenten	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit 480 Tests
Proteinase-Lösung (PASE)	Tris-Puffer, < 0,05 % EDTA, Calciumchlorid, Calciumacetat, 8 % (Massenvol.-%) Proteinase, Glycerin EUH210: Sicherheitsdatenblatt auf Anfrage erhältlich. EUH208: Enthält Subtilisin von <i>Bacillus subtilis</i> . Kann allergische Reaktionen hervorrufen.	38 ml
Interne Kontrolle (IC)	Tris-Puffer, < 0,05 % EDTA, < 0,001 % Armored-RNA-Konstrukt (in Bakteriophage MS2 verkapselte nicht-infektiöse RNA) als interne Kontrolle, < 0,002 % Poly rA RNA (synthetisch), < 0,1 % Natriumazid	38 ml
Elutionspuffer (EB)	Tris-Puffer, 0,2 % Methyl-4-Hydroxybenzoat	38 ml
MPX-Master-Mix Reagenz 1 (MMX-R1)	Manganacetat, Kaliumhydroxid, < 0,1 % Natriumazid	14,5 ml
MPX-Master-Mix Reagenz 2 (MPX MMX-R2)	Tricin-Puffer, Kaliumacetat, Glycerin, 18 % Dimethylsulfoxid, Tween 20, EDTA, < 0,06 % dATP, dGTP, dCTP, < 0,14 % dUTP, < 0,01 % Upstream- und Downstream-Primer für HIV-1 Gruppe M, HIV-1 Gruppe O, HIV-2, HCV, HBV und Primer für die interne Kontrolle, < 0,01 % fluoreszenzmarkierte HIV-, HCV- und HBV-Sonden, < 0,01 % fluoreszenzmarkierte interne Kontrollsonde, < 0,01 % Oligonukleotid-Aptamer, < 0,01 % Z05D-DNA-Polymerase, < 0,01 % AmpErase-Enzym (Uracil-N-Glykosylase, mikrobiell), < 0,1 % Natriumazid	17,5 ml

* Die Sicherheitskennzeichnung der Produkte erfolgt in erster Linie gemäß GHS-Verordnung der EU.

** Gefährliche Substanz

Tabelle 2 cobas® MPX Control Kit



cobas® MPX Control Kit Bei 2–8 °C lagern. (P/N 09040846190)			
Kitkomponenten	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit	Sicherheitssymbole und -hinweise*
MPX Multipositivkontrolle (MPX M (+) C)	<p>< 0,001 % in Bakteriophagen-Hüllprotein MS2 verkapselte synthetische (Armored) RNA der HIV-1 Gruppe M, < 0,001 % in MS2-Bakteriophagen-Hüllprotein verkapselte synthetische (Armored) HCV-RNA, < 0,001 % in Lambda-Bakteriophagen-Hüllprotein verkapselte synthetische (Plasmid-)HBV-DNA, Humanplasma, das in zugelassenen Tests nicht reaktiv auf HCV-Antikörper, HIV-1/2-Antikörper, HBsAg oder HBc-Antikörper war und in dem mittels PCR-Methoden keine HIV-1-RNA, HIV-2-RNA, HCV-RNA und HBV-DNA nachgewiesen werden konnte</p> <p>0,1 % ProClin® 300 als Konservierungsmittel**</p>	4 ml (4 × 1 ml)	  <p>WARNUNG</p> <p>H317: Kann allergische Hautreaktionen verursachen. P261: Einatmen von Staub/Rauch/Gas/Nebel/Dampf/Aerosol vermeiden. P272: Kontaminierte Arbeitskleidung nicht außerhalb des Arbeitsplatzes tragen. P280: Schutzhandschuhe tragen. P333 + P313: Bei Hautreizung oder -ausschlag: Ärztlichen Rat einholen / ärztliche Hilfe hinzuziehen. P362 + P364: Kontaminierte Kleidung ausziehen und vor erneutem Tragen waschen. P501: Inhalt/Behälter einer zugelassenen Abfall-beseitigungsanlage zuführen. 55965-84-9 Reaktionsmasse aus 5-Chlor-2-methyl-2H-isothiazol-3-on und 2-methyl-2H-isothiazol-3-on (3:1).</p>
MPX HIV-1-O-Positivkontrolle (MPX O (+) C)	<p>< 0,001 % in MS2-Bakteriophagen-Hüllprotein verkapselte synthetische (Armored) RNA der HIV-1 Gruppe O, Humanplasma, das in zugelassenen Tests nicht reaktiv auf HCV-Antikörper, HIV-1/2-Antikörper, HBsAg oder HBc-Antikörper war und in dem mittels PCR-Methoden keine HIV-1-RNA, HIV-2-RNA, HCV RNA und HBV-DNA nachgewiesen werden konnte</p> <p>0,1 % ProClin® 300 als Konservierungsmittel**</p>	4 ml (4 × 1 ml)	  <p>WARNUNG</p> <p>H317: Kann allergische Hautreaktionen verursachen. P261: Einatmen von Staub/Rauch/Gas/Nebel/Dampf/Aerosol vermeiden. P272: Kontaminierte Arbeitskleidung nicht außerhalb des Arbeitsplatzes tragen. P280: Schutzhandschuhe tragen. P333 + P313: Bei Hautreizung oder -ausschlag: Ärztlichen Rat einholen / ärztliche Hilfe hinzuziehen. P362 + P364: Kontaminierte Kleidung ausziehen und vor erneutem Tragen waschen. P501: Inhalt/Behälter einer zugelassenen Abfall-beseitigungsanlage zuführen. 55965-84-9 Reaktionsmasse aus 5-Chlor-2-methyl-2H-isothiazol-3-on und 2-methyl-2H-isothiazol-3-on (3:1).</p>

cobas® MPX Control Kit			
Bei 2–8 °C lagern. (P/N 09040846190)			
Kitkomponenten	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit	Sicherheitssymbole und -hinweise*
MPX HIV-2-Positivkontrolle (MPX 2 (+) C)	< 0,001 % in MS2-Bakteriophagen-Hüllprotein verkapselte synthetische (Armored) HIV-2-RNA, Humanplasma, das in zugelassenen Tests nicht reaktiv auf HCV-Antikörper, HIV-1/2-Antikörper, HBsAg oder HBc-Antikörper war und in dem mittels PCR-Methoden keine HIV-1-RNA, HIV-2-RNA, HCV-RNA und HBV DNA nachgewiesen werden konnte 0,1 % ProClin® 300 als Konservierungsmittel**	4 ml (4 × 1 ml)	  <p>WARNUNG</p> <p>H317: Kann allergische Hautreaktionen verursachen.</p> <p>P261: Einatmen von Staub/Rauch/Gas/Nebel/Dampf/Aerosol vermeiden.</p> <p>P272: Kontaminierte Arbeitskleidung nicht außerhalb des Arbeitsplatzes tragen.</p> <p>P280: Schutzhandschuhe tragen.</p> <p>P333 + P313: Bei Hautreizung oder -ausschlag: Ärztlichen Rat einholen / ärztliche Hilfe hinzuziehen.</p> <p>P362 + P364: Kontaminierte Kleidung ausziehen und vor erneutem Tragen waschen.</p> <p>P501: Inhalt/Behälter einer zugelassenen Abfallbeseitigungsanlage zuführen.</p> <p>55965-84-9 Reaktionsmasse aus 5-Chlor-2-methyl-2H-isothiazol-3-on und 2-methyl-2H-isothiazol-3-on (3:1).</p>

* Die Sicherheitskennzeichnung der Produkte erfolgt in erster Linie gemäß GHS-Verordnung der EU.

** Gefährliche Substanz

Tabelle 3 cobas® NHP Negative Control Kit


cobas® NHP Negative Control Kit Bei 2–8 °C lagern. (P/N 09051554190)			
Kitkomponenten	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit	Sicherheitssymbole und -hinweise*
Normal-Humanplasma-Negativkontrolle (NHP-NC)	Humanplasma, das in zugelassenen Tests nicht reaktiv auf HCV-Antikörper, HIV-1/2-Antikörper, HBsAg oder HBc-Antikörper war und in dem mittels PCR-Methoden keine HIV-1-RNA, HIV-2-RNA, HCV-RNA und HBV-DNA nachgewiesen werden konnte < 0,1 % ProClin® 300 als Konservierungsmittel**	16 ml (16 × 1 ml)	  <p>WARNUNG</p> <p>H317: Kann allergische Hautreaktionen verursachen.</p> <p>P261: Einatmen von Staub/Rauch/Gas/Nebel/Dampf/Aerosol vermeiden.</p> <p>P272: Kontaminierte Arbeitskleidung nicht außerhalb des Arbeitsplatzes tragen.</p> <p>P280: Schutzhandschuhe tragen.</p> <p>P333 + P313: Bei Hautreizung oder -ausschlag: Ärztlichen Rat einholen / ärztliche Hilfe hinzuziehen.</p> <p>P362 + P364: Kontaminierte Kleidung ausziehen und vor erneutem Tragen waschen.</p> <p>P501: Inhalt/Behälter einer zugelassenen Abfallbeseitigungsanlage zuführen.</p> <p>55965-84-9 Gemisch aus: 5-Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-on [EG-Nr. 247-500-7] und 2-Methyl-2H-isothiazol-3-on [EG-Nr. 220-239-6] (3:1).</p>

* Die Sicherheitskennzeichnung der Produkte erfolgt in erster Linie gemäß GHS-Verordnung der EU.

** Gefährliche Substanz

cobas omni-Reagenzien für die Probenvorbereitung

Tabelle 4 cobas omni Reagenzien für die Probenvorbereitung*

Reagenzien	Reagenzienbestandteile	Menge je Kit	Sicherheitssymbole und -hinweise**
cobas omni MGP Reagent (MGP) Bei 2–8 °C lagern. (P/N 06997546190)	Magnetische Glaspartikel, Tris-Puffer, 0,1 % Methyl-4 Hydroxybenzoat, < 0,1 % Natriumazid	480 Tests	Keine Angabe
cobas omni Specimen Diluent (SPEC DIL) Bei 2–8 °C lagern. (P/N 06997511190)	Tris-Puffer, 0,1 % Methyl-4 Hydroxybenzoat, < 0,1 % Natriumazid	4 × 875 ml	Keine Angabe
cobas omni Lysis Reagent (LYS) Bei 2–8 °C lagern. (P/N 06997538190)	42,56 % (Gew.-%) Guanidinthiocyanat***, 5 % (Massenvol.-%) Polidocanol***, 2 % (Massenvol.-%) Dithiothreitol***, Dihydro-Natriumcitrat	4 × 875 ml	 <p>GEFAHR</p> <p>H302 + H332: Gesundheitsschädlich bei Verschlucken oder Einatmen.</p> <p>H314: Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden.</p> <p>H411: Giftig für Wasserorganismen, mit langfristiger Wirkung.</p> <p>EUH032: Entwickelt bei Berührung mit Säure sehr giftige Gase.</p> <p>P273: Freisetzung in die Umwelt vermeiden.</p> <p>P280: Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz/Gehörschutz tragen.</p> <p>P303 + P361 + P353: BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT (oder dem Haar): Alle kontaminierten Kleidungsstücke sofort ausziehen. Haut mit Wasser abwaschen.</p> <p>P304 + P340 + P310: BEI EINATMEN: Die Person an die frische Luft bringen und für ungehinderte Atmung sorgen. Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen.</p> <p>P305 + P351 + P338 + P310: BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser ausspülen. Eventuell vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter ausspülen. Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM/Arzt anrufen.</p> <p>P391: Verschüttete Mengen aufnehmen.</p> <p>593-84-0 Guanidinthiocyanat 9002-92-0 Polidocanol 3483-12-3 (R*,R*)-1,4-Dimercaptobutan-2,3-diol</p>
cobas omni Wash Reagent (WASH) Bei 15–30 °C lagern. (P/N 06997503190)	Natriumcitratdihydrat, 0,1 % Methyl-4-Hydroxybenzoat	4,2 l	Keine Angabe

* Diese Reagenzien sind nicht Bestandteil des cobas® MPX-Testkits. Siehe Liste der zusätzlich benötigten Materialien (Tabelle 8 + Tabelle 9).

** Die Sicherheitskennzeichnung der Produkte erfolgt in erster Linie gemäß GHS-Verordnung der EU.

*** Gefährliche Substanz

Lagerungsbedingungen für Reagenzien

Reagenzien müssen wie in Tabelle 5, Tabelle 6 und Tabelle 7 angegeben gelagert und gehandhabt werden.

Reagenzien, die sich nicht im cobas® 5800/6800/8800 System befinden, bei der in Tabelle 5 angegebenen Temperatur lagern.

Tabelle 5 Reagenzlagerung (wenn sich das Reagenz nicht im System befindet)

Reagenz	Lagertemperatur
cobas® MPX – 480	2–8 °C
cobas® MPX Control Kit	2–8 °C
cobas® NHP Negative Control Kit	2–8 °C
cobas omni Lysis Reagent	2–8 °C
cobas omni MGP Reagent	2–8 °C
cobas omni Specimen Diluent	2–8 °C
cobas omni Wash Reagent	15–30 °C

Handhabung der Reagenzien für das cobas® 5800 System

Reagenzien im cobas® 5800 System werden bei angemessenen Temperaturen aufbewahrt und ihr Verfallsdatum wird vom System überwacht. Das System lässt die Verwendung der Reagenzien nur zu, wenn alle in Tabelle 6 angegebenen Bedingungen erfüllt sind. Das System verhindert automatisch die Verwendung von abgelaufenen Reagenzien. Tabelle 6 enthält die Bedingungen für die Reagenzhandhabung, die vom cobas® 5800 System geprüft werden.

Tabelle 6 Bedingungen für die Haltbarkeit der Reagenzien, die vom cobas® 5800 System geprüft werden

Reagenz	Verfallsdatum des Kits	Haltbarkeit nach dem Öffnen des Kits	Anzahl der Läufe, für die dieses Kit verwendet werden kann	Haltbarkeit im Gerät
cobas® MPX – 480	Datum nicht überschritten	90 Tage ab erstem Gebrauch	Max. 40 Läufe	Max. 36 Tage
cobas® MPX Control Kit	Datum nicht überschritten	Keine Angabe ^a	Keine Angabe	Max. 36 Tage
cobas® NHP Negative Control Kit	Datum nicht überschritten	Keine Angabe ^a	Keine Angabe	Max. 36 Tage
cobas omni Lysis Reagent	Datum nicht überschritten	30 Tage ab dem Laden*	Keine Angabe	Keine Angabe
cobas omni MGP Reagent	Datum nicht überschritten	30 Tage ab dem Laden*	Keine Angabe	Keine Angabe
cobas omni Specimen Diluent	Datum nicht überschritten	30 Tage ab dem Laden*	Keine Angabe	Keine Angabe
cobas omni Wash Reagent	Datum nicht überschritten	30 Tage ab dem Laden*	Keine Angabe	Keine Angabe

^a Reagenzien für den Einmalgebrauch

* Zeit ab dem erstmaligen Laden des Reagenzes in das cobas® 5800 System.

Handhabung der Reagenzien für die cobas® 6800/8800 Systems

Reagenzien in den cobas® 6800/8800 Systems werden bei angemessenen Temperaturen aufbewahrt und ihr Verfallsdatum wird vom System überwacht. Das System lässt die Verwendung der Reagenzien nur zu, wenn alle in Tabelle 7 angegebenen Bedingungen erfüllt sind. Das System verhindert automatisch die Verwendung von abgelaufenen Reagenzien. Tabelle 7 enthält die Bedingungen für die Reagenzhandhabung, die von den cobas® 6800/8800 Systems geprüft werden.

Tabelle 7 Bedingungen für die Haltbarkeit für Reagenzien, die von den cobas® 6800/8800 Systems geprüft werden

Reagenz	Verfallsdatum des Kits	Haltbarkeit nach dem Öffnen des Kits	Anzahl der Läufe, für die dieses Kit verwendet werden kann	Haltbarkeit im Gerät (kumulative Zeit im Gerät außerhalb der Kühlung)
cobas® MPX – 480	Datum nicht überschritten	30 Tage ab erstem Gebrauch	Max. 20 Läufe	Max. 20 Stunden
cobas® MPX Control Kit	Datum nicht überschritten	Keine Angabe ^a	Keine Angabe	Max. 8 Stunden
cobas® NHP Negative Control Kit	Datum nicht überschritten	Keine Angabe ^a	Keine Angabe	Max. 10 Stunden
cobas omni Lysis Reagent	Datum nicht überschritten	30 Tage ab dem Laden*	Keine Angabe	Keine Angabe
cobas omni MGP Reagent	Datum nicht überschritten	30 Tage ab dem Laden*	Keine Angabe	Keine Angabe
cobas omni Specimen Diluent	Datum nicht überschritten	30 Tage ab dem Laden*	Keine Angabe	Keine Angabe
cobas omni Wash Reagent	Datum nicht überschritten	30 Tage ab dem Laden*	Keine Angabe	Keine Angabe

* Zeit ab dem erstmaligen Laden des Reagenzes in die cobas® 6800/8800 Systems.

^a Reagenzien für den Einmalgebrauch

Zusätzlich benötigte Materialien für das cobas® 5800 System

Tabelle 8 Materialien und Verbrauchsmaterialien zur Verwendung auf dem cobas® 5800 System

Material	P/N
cobas omni Processing Plate 24	08413975001
cobas omni Amplification Plate 24	08499853001
cobas omni Liquid Waste Plate 24	08413983001
CORE Tips mit Filter, 1 ml	04639642001
CORE Tips mit Filter, 300 µl	07345607001
cobas omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Beutel für Festabfälle oder Beutel für Festabfälle mit Einsatz	07435967001 oder 08030073001

Zusätzlich benötigte Materialien für die cobas® 6800/8800 Systems

Tabelle 9 Material und Verbrauchsmaterialien zur Verwendung auf den cobas® 6800/8800 Systems

Material	P/N
cobas omni Processing Plate	05534917001
cobas omni Amplification Plate	05534941001
cobas omni Pipette Tips	05534925001
cobas omni Liquid Waste Container	07094388001
cobas omni Lysis Reagent	06997538190
cobas omni MGP Reagent	06997546190
cobas omni Specimen Diluent	06997511190
cobas omni Wash Reagent	06997503190
Beutel für Festabfälle	07435967001
Festabfallbehälter	07094361001

Benötigte Geräte und Software

Das cobas® MPX-Analysenpaket für das cobas® 5800 System muss auf dem cobas® 5800 System installiert werden. Die x800 Data Manager-Software für das cobas® 5800 System wird mit dem System bereitgestellt. Die cobas® Synergy Software muss installiert werden.

Die cobas® 6800/8800 Software und das cobas® MPX-Analysenpaket müssen auf dem Gerät bzw. den Systemen installiert werden. Der IG-Server (Instrument Gateway) ist Bestandteil des Systems. Bei Bedarf muss die cobas® Synergy Software installiert werden.

Tabelle 10 Geräte

Ausstattung	P/N
cobas® 5800 System	08707464001
cobas® 6800 System (mit beweglicher Plattform)	05524245001 und 06379672001
cobas® 6800 System (feststehend)	05524245001 und 06379664001
cobas® 8800 System	05412722001
Probenzufuhrmodul für die cobas® 6800/8800 Systems	06301037001
Elektronische Lizenz für die cobas® Synergy Software (nur für das cobas® 5800 System)	09311246001
Geräte und Software für Pipettierung und Pooling	P/N
cobas p 680 instrument (nur für die cobas® 6800/8800 Systems)	06570577001
Elektronische Lizenz für die cobas® Synergy Software (cobas® 6800/8800 Systems)	09311238001
Hamilton MICROLAB® STAR IVD	04640535001
Hamilton MICROLAB® STARlet IVD	04872649001

Zusätzliche Informationen finden Sie in der Benutzerunterstützung des cobas® 5800 Systems bzw. der cobas® 6800/8800 Systems. Weitere Informationen zu Primär- und Sekundärröhrchen, die auf den Systemen verwendet werden können, enthält die Benutzerunterstützung des cobas p 680 instrument sowie die Benutzerunterstützung zur cobas® Synergy Software.

Hinweis: Eine ausführliche Bestellliste für Probenracks, Racks für gestopfte Spitzen und Racktrays, die auf den Geräten verwendet werden können, ist bei der zuständigen Roche-Vertretung erhältlich.

Vorsichtsmaßnahmen und ordnungsgemäße Handhabung

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Wie bei allen Testverfahren ist gute Laborpraxis eine unerlässliche Voraussetzung für die uneingeschränkte Leistung dieses Tests. Aufgrund der hohen Sensitivität dieses Tests ist besonders darauf zu achten, dass die Reagenzien und Amplifikationsgemische nicht kontaminiert werden.

- Nur zur Verwendung als *in vitro*-Diagnostikum bestimmt.
- Alle Proben sind als potenziell infektiös und gemäß den Vorschriften für sicheres Arbeiten im Labor wie in „Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories“ und dem CLSI-Dokument M29-A4 beschrieben zu behandeln.^{37, 38} Dieses Verfahren darf nur von Personal angewandt werden, das mit dem **cobas**® MPX-Test, den **cobas**® 5800/6800/8800 Systems und dem **cobas p** 680 instrument (für die **cobas**® 6800/8800 Systems) oder dem Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet IVD in Verbindung mit der **cobas**® Synergy Software vertraut sowie in der Handhabung infektiöser Materialien geschult ist.
- Alle von Menschen gewonnenen Materialien sind als potenziell infektiös zu betrachten und müssen unter Anwendung genereller Vorsichtsmaßnahmen gehandhabt werden. Wenn Material verschüttet wurde, betroffenes Areal unverzüglich mit einer frisch zubereiteten Lösung aus 0,5%igem Natriumhypochlorit in destilliertem oder entionisiertem Wasser (Haushaltsbleiche im Verhältnis 1:10 verdünnen) desinfizieren oder die jeweiligen Laborverfahren beachten.
- Das **cobas**® MPX Control Kit und das **cobas**® NHP Negative Control Kit enthalten aus Humanblut gewonnenes Plasma. Das Ausgangsmaterial wurde mit zugelassenen Antikörpertests geprüft und erwies sich als nicht reaktiv auf HCV-Antikörper, HIV-1/2-Antikörper, HBsAg und HBc-Antikörper. Bei der Untersuchung dieses normalen Humanplasmas konnte mit PCR-Methoden keine HIV-1-RNA (Gruppen M und O), HIV-2-RNA, HCV-RNA oder HBV-DNA nachgewiesen werden. Mit keiner der bekannten Testmethoden kann jedoch eine Übertragung von Infektionserregern durch humane Blutprodukte ausgeschlossen werden.
- Vollblut nicht einfrieren.
- Es wird empfohlen, sterile Einwegpipetten und nukleasefreie Pipettierspitzen zu verwenden. Nur die mitgelieferten oder die als erforderlich angegebenen Verbrauchsmaterialien verwenden, um eine optimale Leistung des Tests zu gewährleisten.
- Alle Verfahren und Vorschriften sind sorgfältig einzuhalten, um eine korrekte Durchführung des Tests sicherzustellen. Jede Abweichung von den Verfahren und Vorschriften kann sich auf die optimale Leistung des Tests auswirken.
- Es kann zu falsch-positiven Ergebnissen kommen, wenn während der Handhabung und Bearbeitung der Proben eine Probenverschleppung nicht vermieden wird.
- Schwerwiegende Vorkommnisse, die bei Verwendung dieses Tests auftreten, müssen den zuständigen Behörden gemeldet werden.

Umgang mit Reagenzien

- Alle Reagenzien, Kontrollen und Proben sind gemäß der guten Laborpraxis zu handhaben, um eine Verschleppung der Proben und Kontrollen zu vermeiden.
- Alle Reagenzkassetten, Verdünnungslösungen, Lysereagenzien und Waschreagenzien vor der Verwendung visuell auf auslaufende Flüssigkeit überprüfen. Liegen Anzeichen für undichte Stellen vor, das betreffende Material nicht für den Test verwenden.

- **cobas omni** Lysis Reagent enthält die potenziell gefährliche Chemikalie Guanidinthiocyanat. Haut, Augen und Schleimhäute vor Kontakt mit Reagenzien schützen. Bei Kontakt sofort mit reichlich Wasser abspülen, um Verätzungen zu vermeiden.
- **cobas® MPX**-Testkits, **cobas omni** MGP Reagent und **cobas omni** Specimen Diluent enthalten Natriumazid als Konservierungsstoff. Haut, Augen und Schleimhäute vor Kontakt mit Reagenzien schützen. Bei Kontakt sofort mit reichlich Wasser abspülen, um Verätzungen zu vermeiden. Verschüttete Reagenzien vor dem Aufwischen zunächst mit Wasser verdünnen.
- **cobas omni** Lysis Reagent enthält Guanidinthiocyanat und darf nicht in Kontakt mit Natriumhypochloritlösung (Haushaltsbleiche) gebracht werden. Dieses Gemisch kann ein hochgiftiges Gas erzeugen.
- Sicherheitsdatenblätter (Safety Data Sheets, SDS) sind auf Anfrage bei der zuständigen Roche-Vertretung erhältlich.
- Sämtliche Materialien, die mit Proben und Reagenzien in Berührung gekommen sind, gemäß den geltenden Vorschriften entsorgen.

Gute Laborpraxis

- Nicht mit dem Mund pipettieren.
- In den Arbeitsbereichen des Labors nicht essen, trinken oder rauchen.
- Beim Umgang mit Proben und Reagenzien sind Laborhandschuhe, Laborkittel und Schutzbrille zu tragen. Um Kontamination zu vermeiden, müssen die Handschuhe zwischen der Handhabung von Proben und **cobas® MPX**-Testkits sowie **cobas omni** Reagenzien jeweils gewechselt werden. Darauf achten, dass die Handschuhe beim Umgang mit den Proben und Kontrollen nicht kontaminiert werden.
- Nach Gebrauch der Proben und Kitreagenzien sowie nach dem Ausziehen der Handschuhe gründlich die Hände waschen.
- Alle Arbeitsflächen im Labor gründlich mit einer frisch hergestellten Lösung aus 0,5%igem Natriumhypochlorit in destilliertem oder entionisiertem Wasser reinigen und desinfizieren (Haushaltsbleiche im Verhältnis 1:10 verdünnen). Anschließend die Arbeitsflächen mit 70%igem Ethanol abwischen.
- Wenn Flüssigkeiten auf dem **cobas® 5800** System verschüttet wurden, die Oberflächen gemäß den Anweisungen in der Benutzerunterstützung des **cobas® 5800** Systems gründlich reinigen und dekontaminieren.
- Wenn Flüssigkeiten auf den **cobas® 6800/8800** Systems verschüttet wurden, die Oberflächen gemäß den Anweisungen in der Benutzerunterstützung der **cobas® 6800/8800** Systems gründlich reinigen und dekontaminieren.

Entnahme, Transport, Lagerung und Pooling von Proben

Hinweis: Alle Proben und Kontrollen sind wie potenzielle Überträger von Infektionserregern zu behandeln.

Alle Spenderproben bei den angegebenen Temperaturen lagern.

Erhöhte Umgebungstemperaturen wirken sich auf die Probenstabilität aus.

- Es wird empfohlen, Serumproben nach 20-minütigem Zentrifugieren mit $1600 \times g$ innerhalb von 8 Stunden oder nach Hochgeschwindigkeitszentrifugieren (z. B. 20 Minuten mit $2600 \times g$) innerhalb von 24 Stunden zu testen.

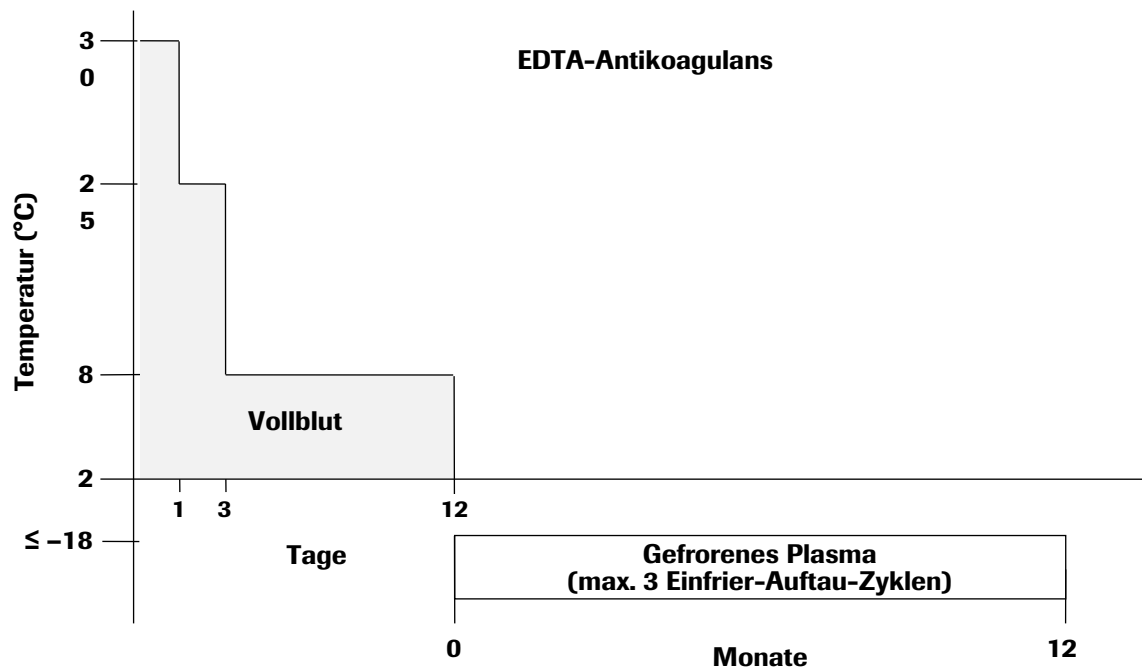
Blutproben lebender Spender

- Mit dem **cobas® MPX**-Test können Plasmaproben verwendet werden, die in den Antikoagulanzen EDTA, CPD, CPDA1, CP2D und 4 % Natriumcitrat entnommen wurden, sowie Serumproben, die in Serumröhrchen mit Gerinnungsaktivator entnommen wurden. Bezüglich Handhabung und Zentrifugierung die Anweisungen des Probenröhrchen/-beutel-Herstellers beachten.

- Proben, die in BD PPT™-Röhrchen (Becton-Dickinson EDTA Plasma Preparation Tubes) oder Greiner Vacuette® K2EDTA Plasma-Gelröhrchen entnommen wurden, können bei Bedarf vor dem Laden auf das cobas® 5800 System bzw. die cobas® 6800/8800 Systems oder auf ein Gerät für optionale Pooling-Verfahren zusätzlich 5 Minuten lang bei 600 × g zentrifugiert werden.
- In EDTA-Antikoagulans gesammeltes Blut kann unter den folgenden Bedingungen bis zu 12 Tage lang gelagert werden:
 - Die Proben müssen innerhalb von 72 Stunden nach der Entnahme zentrifugiert werden.
 - Bei Lagerung über 8 °C können die Proben 72 Stunden bei maximal 25 °C und während dieser 72 Stunden 24 Stunden bei maximal 30 °C gelagert werden.

Anderenfalls werden Proben bei 2–8 °C gelagert. Von den Zellen abgetrenntes Plasma kann zudem maximal 12 Monate bei ≤ –18 °C gelagert werden und darf dreimal eingefroren und wieder aufgetaut werden. Siehe Abbildung 1.

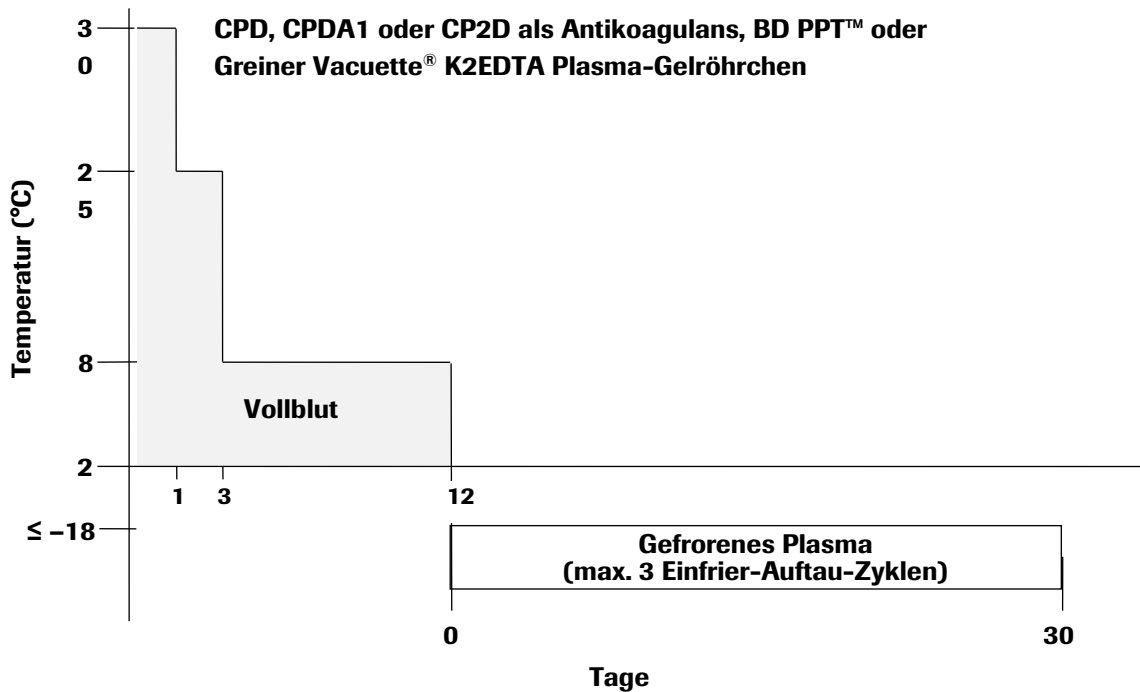
Abbildung 1 Lagerbedingungen für Proben lebender Spender in EDTA-Antikoagulans



- In Röhrchen mit CPD, CPDA1 oder CP2D als Antikoagulans, BD PPT™-Röhrchen (Becton-Dickinson EDTA Plasma Preparation Tubes) oder Greiner Vacuette® K2EDTA Plasma-Gelröhrchen gesammeltes Blut kann unter folgenden Bedingungen bis zu 12 Tage lang gelagert werden:
 - Die Proben müssen innerhalb von 72 Stunden nach der Entnahme zentrifugiert werden.
 - Bei Lagerung über 8 °C können die Proben 72 Stunden bei maximal 25 °C und während dieser 72 Stunden 24 Stunden bei maximal 30 °C gelagert werden.

Anderenfalls werden Proben bei 2–8 °C gelagert. Von den Zellen abgetrenntes Plasma kann zudem maximal 30 Tage bei ≤ –18 °C gelagert werden und darf dreimal eingefroren und wieder aufgetaut werden. Siehe Abbildung 2.

Abbildung 2 Lagerungsbedingungen für Proben lebender Spender



- In Serumröhrchen mit Gerinnungsaktivator gesammeltes Blut kann unter den folgenden Bedingungen bis zu 7 Tage lang bei 2–8 °C gelagert werden:
 - Die Proben müssen innerhalb von 72 Stunden nach der Entnahme zentrifugiert werden.
 - Bei Lagerung über 8 °C können die Proben 72 Stunden bei maximal 25 °C und während dieser 72 Stunden 24 Stunden bei maximal 30 °C gelagert werden.

Anderenfalls werden Proben bei 2–8 °C gelagert. Von den Zellen abgetrenntes Serum kann zudem maximal 30 Tage bei ≤ -18 °C gelagert werden und darf dreimal eingefroren und wieder aufgetaut werden.

- In 4 % Natriumcitrat-Antikoagulans gesammeltes Plasma kann unter den folgenden Bedingungen bis zu 30 Tage lang bei 2–8 °C gelagert werden:
 - Bei Lagerung über 8 °C können die Proben 72 Stunden bei maximal 25 °C und während dieser 72 Stunden 24 Stunden bei maximal 30 °C gelagert werden.

In 4 % Natriumcitrat-Antikoagulans gesammeltes Plasma kann darüber hinaus bis zu 12 Monate bei ≤ -18 °C gelagert und zweimal eingefroren und wieder aufgetaut werden, oder

- In 4 % Natriumcitrat-Antikoagulans gesammeltes Plasma kann unter den folgenden Bedingungen bis zu 18 Tage lang bei 2–8 °C gelagert werden:
 - Bei Lagerung über 8 °C können die Proben 72 Stunden bei maximal 25 °C und während dieser 72 Stunden 24 Stunden bei maximal 30 °C gelagert werden.

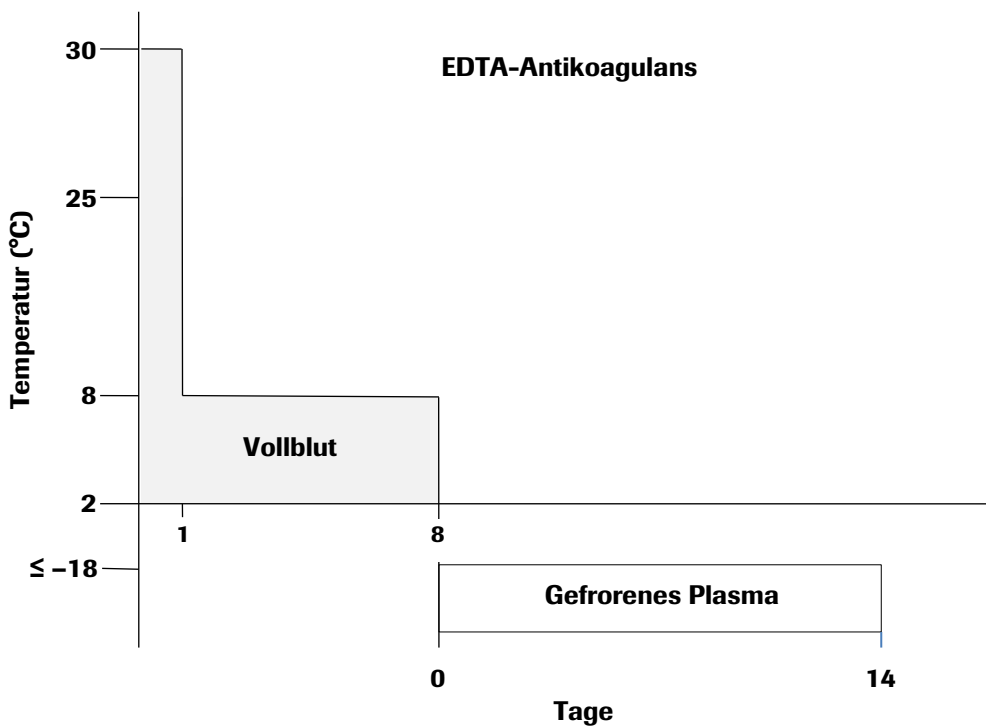
In 4 % Natriumcitrat-Antikoagulans gesammeltes Plasma kann darüber hinaus bis zu 12 Monate bei ≤ -18 °C gelagert und dreimal eingefroren und wieder aufgetaut werden.

Blutproben verstorbener Spender

- Mit dem **cobas® MPX**-Test können Blutproben verstorbener Spender verwendet werden, die in Röhrchen mit EDTA als Antikoagulans oder in Serumröhrchen mit Gerinnungsaktivator gesammelt wurden. Bezüglich Handhabung und Zentrifugierung die Anweisungen des Probenröhrchen/-beutel-Herstellers beachten.
- In EDTA gesammeltes Blut von verstorbenen Spendern kann unter den folgenden Bedingungen bis zu 8 Tage lang bei 2–8 °C gelagert werden:
 - Die Proben müssen innerhalb von 72 Stunden nach der Entnahme zentrifugiert werden.
 - Bei Lagerung über 8 °C können die Proben während dieser 72 Stunden 24 Stunden bei maximal 30 °C gelagert werden.

Anderenfalls kann von den Zellen abgetrenntes EDTA-Plasma von verstorbenen Spendern maximal 14 Tage bei ≤ -18 °C gelagert werden. Siehe Abbildung 3.

Abbildung 3 Lagerungsbedingungen für Proben verstorbener Spender



- In Serumröhrchen mit Gerinnungsaktivator gesammeltes Blut von verstorbenen Spendern kann unter den folgenden Bedingungen bis zu 5 Tage lang bei 2–8 °C gelagert werden:
 - Die Proben müssen innerhalb von 72 Stunden nach der Entnahme zentrifugiert werden.
 - Bei Lagerung über 8 °C können die Proben während dieser 72 Stunden 24 Stunden bei maximal 30 °C gelagert werden.
- Wenn Proben lebender oder verstorbener Spender versandt werden sollen, sind sie gemäß den geltenden nationalen und internationalen Vorschriften für den Transport von Proben und Krankheitserregern zu verpacken und zu beschriften.

Gebrauchsanweisung

Automatisches Pipettieren und Poolen von Proben (optional)

Das **cobas p 680** instrument oder die **cobas® Synergy** Software mit dem Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet IVD können als optionale Geräte mit den **cobas® 6800/8800** Systems zum automatischen Pipettieren und Poolen von Aliquots mehrerer Primärproben in eine gepoolte Probe verwendet werden.

Die **cobas® Synergy** Software mit dem Hamilton MICROLAB® STAR/STARlet IVD kann als Zubehör der **cobas® 5800** Systems zum automatischen Pipettieren und Poolen von Aliquots mehrerer Primärproben in eine gepoolte Probe verwendet werden.

Weitere Informationen hierzu enthalten das Benutzerhandbuch des **cobas p 680** instrument und die Benutzerunterstützung zur **cobas® Synergy** Software.

Hinweise zum Verfahren

- Die **cobas® MPX**-Testreagenzien, das **cobas® MPX Control Kit**, das **cobas® NHP Negative Control Kit** und die **cobas omni** Reagenzien nach dem Verfallsdatum nicht mehr verwenden.
- Verbrauchsmaterialien nicht wiederverwenden. Sie sind ausschließlich zum Einmalgebrauch vorgesehen.
- Informationen zur ordnungsgemäßen Wartung enthält die Benutzerunterstützung des **cobas® 5800** Systems.
- Informationen zur ordnungsgemäßen Wartung enthält die Benutzerunterstützung der **cobas® 6800/8800** Systems.

Durchführung des cobas® MPX-Tests auf dem cobas® 5800 System

Der Testablauf ist in der Benutzerunterstützung des cobas® 5800 Systems ausführlich beschrieben. In Abbildung 4 ist der Ablauf zusammenfassend dargestellt. Einzelheiten zu den optionalen Pooling-Verfahren finden Sie in der Benutzerunterstützung zur cobas® Synergy Software.

Abbildung 4 cobas® MPX-Testablauf auf dem cobas® 5800 System

1	Pipettierung und Pooling
2	Laden von Probenracks in das System: <ul style="list-style-type: none"> • Probenracks in das System laden. • Tests manuell anfordern, wenn keine LIS-Anforderungen verfügbar sind.
3	Reagenzien und Verbrauchsmaterialien auf Anforderung des Systems nachfüllen: <ul style="list-style-type: none"> • Testspezifische Reagenzkassette(n) laden. • Kontroll-Miniracks laden. • Probenaufarbeitungsspitzen laden. • Elutionsspitzen laden. • Probenaufarbeitungsplatten laden. • Platten für Flüssigabfall laden. • Amplifikationsplatten laden. • MGP-Kassette laden. • Probenverdünnungslösung nachfüllen. • Lysereagenz nachfüllen. • Waschreagenz nachfüllen.
4	Den Lauf starten, indem Sie in der Benutzeroberfläche die Start-Schaltfläche manuell auswählen; alle nachfolgenden Läufe starten automatisch, sofern sie nicht manuell verschoben werden.
5	Ergebnisse überprüfen.
6	Alle Probenröhrchen herausnehmen. Das Gerät reinigen: <ul style="list-style-type: none"> • Reagenzkassetten entnehmen. • Kontroll-Miniracks entnehmen. • Die Amplifikationsplattenschublade leeren. • Flüssigabfall entsorgen. • Festabfall entsorgen.

Durchführung des cobas® MPX-Tests auf den cobas® 6800/8800 Systems

Der Testablauf ist in der Benutzerunterstützung der cobas® 6800/8800 Systems ausführlich beschrieben; Einzelheiten zu optionalen Pooling-Verfahren finden Sie im Benutzerhandbuch des cobas p 680 instrument und in der Benutzerunterstützung zur cobas® Synergy Software. In Abbildung 5 ist der Ablauf zusammenfassend dargestellt.

Abbildung 5 cobas® MPX-Testablauf

1	Pipettierung und Pooling
2	Auftrag erstellen.
3	Reagenzien und Verbrauchsmaterialien auf Anforderung des Systems nachfüllen: <ul style="list-style-type: none">• Waschreagenz, Lysereagenz und Diluent nachfüllen.• Probenaufarbeitungsplatten und Amplifikationsplatten nachfüllen.• Magnetische Glaspartikel nachfüllen.• Testspezifische Reagenzien nachfüllen.• Kontrollkassetten nachfüllen.• Tip-Racks nachfüllen.• Rack für gestopfte Spitzen wechseln.
4	Lauf starten: <ul style="list-style-type: none">• Racks mit Proben laden.• Start-Schaltfläche in der Benutzeroberfläche wählen.
5	Ergebnisse prüfen und exportieren.
6	Verbrauchsmaterial entladen: <ul style="list-style-type: none">• Amplifikationsplatten aus dem Analysenmodul entnehmen• Leere Kontrollkassetten entnehmen.• Festabfall entsorgen.• Flüssigabfall entsorgen.

Ergebnisse

Das cobas® 5800 System bzw. die cobas® 6800/8800 Systems dienen zur automatischen gleichzeitigen Detektion und Unterscheidung von HIV-RNA, HCV-RNA und HBV-DNA für die Proben und Kontrollen.

Qualitätskontrolle und Gültigkeit der Ergebnisse auf dem cobas® 5800 System

Das cobas® 5800 System wird mit der Standardeinstellung ausgeliefert, bei der mit jedem Lauf eine Negativ- und die Positivkontrollen analysiert werden; es kann aber je nach Laborverfahren und/oder geltenden lokalen Vorschriften von einem Servicetechniker von Roche oder über den technischen Kundendienst von Roche auch so konfiguriert werden, dass die Kontrollen in größeren Abständen durchgeführt werden.

- Mindestens alle 24 Stunden oder mit jeder neuen Kitcharge werden eine Negativkontrolle [(-) C] und drei Positivkontrollen [MPX M (+) C, MPX O (+) C und MPX 2 (+) C] verarbeitet.
- Das cobas® 5800 System und/oder den Bericht auf Flags und entsprechende Ergebnisse kontrollieren, um die Gültigkeit der Kontrolle zu überprüfen.
- Die zugehörigen Proben sind gültig, wenn für keine der vier Kontrollen Flags ausgegeben wurden.

Das cobas® 5800 System markiert Ergebnisse bei ausgefallenen Negativ- oder Positivkontrollen automatisch als ungültig.

Kontrollergebnisse auf dem cobas® 5800 System

Die Ergebnisse der Kontrollen werden in der cobas® 5800 Software in der Anwendung „Kontrollen“ angezeigt.

- Kontrollen werden in der Spalte „Kontrollergebnis“ mit „Gültig“ gekennzeichnet, wenn alle Zielsequenzen der Kontrolle als gültig ausgegeben werden. Kontrollen werden in der Spalte „Kontrollergebnis“ mit „Ungültig“ gekennzeichnet, wenn alle oder mindestens eine Zielsequenz der Kontrolle als ungültig ausgegeben werden.
- Bei mit „Ungültig“ gekennzeichneten Kontrollen erscheint in der Spalte „Flags“ ein Hinweis. In der Detailansicht werden weitere Informationen dazu angezeigt, warum die Kontrolle als ungültig ausgegeben wurde und was der Flag bedeutet.
- Ist eine der Positivkontrollen ungültig, testen Sie alle Positivkontrollen und alle zugehörigen Proben erneut. Ist die Negativkontrolle ungültig, testen Sie alle Kontrollen und alle zugehörigen Proben erneut.

Tabelle 11 Kontroll-Flags für auf dem cobas® 5800 System analysierte Negativ- und Positivkontrollen

Negativkontrolle	Flag	Kontrollergebnis	Interpretation
(-) C	Ein Flag wird angezeigt	Ungültig	Wenn das Ergebnis für (-) C ungültig ist, gilt der gesamte Batch als ungültig.
Positivkontrolle	Flag	Kontrollergebnis	Interpretation
MPX M (+) C	Ein Flag wird angezeigt	Ungültig	Wenn das Ergebnis für MPX M (+) C ungültig ist, gilt der gesamte Batch als ungültig.
MPX O (+) C	Ein Flag wird angezeigt	Ungültig	Wenn das Ergebnis für MPX O (+) C ungültig ist, gilt der gesamte Batch als ungültig.
MPX 2 (+) C	Ein Flag wird angezeigt	Ungültig	Wenn das Ergebnis für MPX 2 (+) C ungültig ist, gilt der gesamte Batch als ungültig.

Ist eine der Kontrollen ungültig, testen Sie die jeweilige(n) Kontrolle(n) und alle zugehörigen Proben erneut.

Qualitätskontrolle und Gültigkeit der Ergebnisse auf den cobas® 6800/8800 Systems

- Mit jedem Batch werden eine Negativkontrolle [(-) C] und drei Positivkontrollen [MPX M (+) C, MPX O (+) C und MPX 2 (+) C] verarbeitet.
- Die cobas® 6800/8800 Software und/oder den Bericht auf Flags und entsprechende Ergebnisse kontrollieren, um die Gültigkeit des Batches zu überprüfen.
- Der Batch ist gültig, wenn für keine der vier Kontrollen Flags ausgegeben wurden.

Die cobas® 6800/8800 Software markiert Ergebnisse bei ausgefallenen Negativ- und Positivkontrollen automatisch als ungültig.

Kontroll-Flags auf den cobas® 6800/8800 Systems

Tabelle 12 Kontroll-Flags für Negativ- und Positivkontrollen

Negativkontrolle	Flag	Ergebnis	Interpretation
(-) C	Q02	Ungültig	Wenn das Ergebnis für (-) C ungültig ist, gilt der gesamte Batch als ungültig.
Positivkontrolle	Flag	Ergebnis	Interpretation
MPX M (+) C	Q02	Ungültig	Wenn das Ergebnis für MPX M (+) C ungültig ist, gilt der gesamte Batch als ungültig.
MPX O (+) C	Q02	Ungültig	Wenn das Ergebnis für MPX O (+) C ungültig ist, gilt der gesamte Batch als ungültig.
MPX 2 (+) C	Q02	Ungültig	Wenn das Ergebnis für MPX 2 (+) C ungültig ist, gilt der gesamte Batch als ungültig.

Wenn der Batch ungültig ist, muss der Test des gesamten Batch einschließlich der Proben und Kontrollen wiederholt werden.

Interpretation der Ergebnisse

Bei gültigen Kontrollbatches die einzelnen Proben im **cobas**® 5800/6800/8800 System und/oder in den Berichten auf Flags kontrollieren. Die Ergebnisse sind wie folgt zu interpretieren:

- Ein gültiger Batch kann sowohl gültige als auch ungültige Spenderprobenergebnisse enthalten, je nachdem, welche Flags für die einzelnen Proben generiert wurden.
- Probenergebnisse sind nur gültig, wenn die entsprechenden Positivkontrollen und die Negativkontrolle des betreffenden Batches gültig sind.

Bei jeder Probe werden vier Parameter gleichzeitig gemessen: HIV, HCV, HBV und die interne Kontrolle. Die Endergebnisse des **cobas**® MPX-Tests für die Proben werden von der Software ausgegeben. Zusätzlich zu den Gesamtergebnissen werden im **cobas**® 5800/6800/8800 System die Ergebnisse für die einzelnen Zielsequenzen angezeigt, die wie folgt zu interpretieren sind:

Tabelle 13 Interpretation der Ergebnisse für die einzelnen Zielsequenzen

Ergebnis für Zielsequenz	Interpretation
HIV nicht reaktiv	Kein Signal für HIV-Zielsequenz detektiert, IC-Signal detektiert
HIV-reaktiv	Signal für HIV-Zielsequenz detektiert, IC-Signal detektiert oder nicht detektiert
HCV nicht reaktiv	Kein Signal für HCV-Zielsequenz detektiert, IC-Signal detektiert
HCV-reaktiv	Signal für HCV-Zielsequenz detektiert, IC-Signal detektiert oder nicht detektiert
HBV nicht reaktiv	Kein Signal für HBV-Zielsequenz detektiert, IC-Signal detektiert
HBV-reaktiv	Signal für HBV-Zielsequenz detektiert, IC-Signal detektiert oder nicht detektiert
Ungültig	Kein Signal für Zielsequenz und kein IC-Signal detektiert

Bei Verwendung der **cobas**® Synergy Software sollte die Überprüfung der finalen Ergebnisberechnung ebenfalls durch die **cobas**® Synergy Software erfolgen.

Weiterführende Informationen zur Interpretation der Ergebnisse auf dem cobas® 5800 System

Die Ergebnisse der Proben werden im **cobas® 5800 System** angezeigt. Es wird empfohlen, die Ergebnisse in der **cobas® Synergy Software** zu überprüfen.

- Einem gültigen Kontroll-Batch zugehörige Proben (wie in der Kontrollkonfiguration des Systems definiert) werden in der Spalte „Kontrollergebnis“ als „Gültig“ angezeigt. Einem fehlgeschlagenen Kontroll-Batch zugehörige Proben werden in der Spalte „Kontrollergebnis“ als „Ungültig“ angezeigt.
- Wenn die zu einer Probe gehörigen Kontrollen ungültig sind, wird das Probenergebnis mit einem der folgenden Flags versehen:
 - Q05D: Fehler bei der Ergebnisvalidierung infolge einer ungültigen Positivkontrolle
 - Q06D: Fehler bei der Ergebnisvalidierung infolge einer ungültigen Negativkontrolle
- Die Ergebniswerte in der Spalte „Ergebnisse“ zu den einzelnen Zielsequenzen einer Probe sind wie in Tabelle 13 oben dargestellt zu interpretieren.
 - Das **cobas® 5800 System** zeigt die einzelnen Ergebnisse nach Zielsequenz an. Das Gesamtergebnis wird ausschließlich in der Ergebnisansicht der **cobas® Synergy Software** angezeigt.
 - Weitere Informationen zu Probenergebnissen und Flags finden Sie in der Benutzerunterstützung des **cobas® 5800 Systems**.

Wiederholungsmessung für einzelne Proben

Bei Probenröhrchen, bei denen das endgültige Ergebnis für eine Zielsequenz ungültig ist, muss der Test ungeachtet der gültigen Ergebnisse anderer Zielsequenzen wiederholt werden.

Verfahrenseinschränkungen

- Der **cobas® MPX-Test** ist ausschließlich für den Gebrauch mit dem **cobas® MPX Control Kit**, **cobas® NHP Negative Control Kit**, **cobas omni MGP Reagent**, **cobas omni Lysis Reagent**, **cobas omni Specimen Diluent** und **cobas omni Wash Reagent** auf dem **cobas® 5800 System** und den **cobas® 6800/8800 Systems** validiert.
- Zuverlässige Ergebnisse hängen von der sachgemäßen Gewinnung, Lagerung und Bearbeitung der Proben ab.
- Bei diesem Test kein heparinisiertes Plasma verwenden, da Heparin nachweislich die PCR hemmt.
- Eine Detektion von HIV-1-RNA Gruppe M, HIV-1-RNA Gruppe O, HIV-2-RNA, HCV-RNA sowie HBV-DNA hängt von der Anzahl der in der Probe enthaltenen Virenpartikel ab und kann durch Entnahme, Lagerung und Bearbeitung der Probe, patientenbezogene Faktoren (d. h. Alter, Vorhandensein von Symptomen) und/oder das Infektionsstadium und die Pool-Größe beeinflusst werden.
- Mutationen in den hochkonservierten Regionen des viralen Genoms, das durch den **cobas® MPX-Test** abgedeckt ist, treten zwar selten auf, können jedoch die Primer- und/oder Sondenbindung beeinträchtigen und dadurch zur Nichterkennung des Virus führen.
- Bevor Benutzer zwischen verschiedenen Verfahren wechseln, sollten sie aufgrund der inhärenten Unterschiede zwischen den Verfahren in ihrem Labor Studien zur Korrelation der Methoden durchführen, um die Unterschiede der Verfahren zu ermitteln. Außerdem sollten Benutzer stets die eigenen Richtlinien und Verfahren beachten.

Systemäquivalenz und -vergleich

Die Systemäquivalenz des **cobas® 5800 Systems** und der **cobas® 6800/8800 Systems** wurde anhand von Äquivalenzstudien belegt.

Die in dieser Gebrauchsanweisung aufgeführten Ergebnisse basieren auf äquivalenten Leistungsmerkmalen für alle Systeme.

Nichtklinische Leistungsmerkmale für die cobas® 6800/8800 Systems

Wichtigste Leistungsmerkmale

Proben lebender Spender

Nachweisgrenze (LoD)

Internationale WHO-Standards/Roche-Primärstandards

Die Nachweisgrenzen (LoD) des cobas® MPX-Tests für HIV-1-RNA Gruppe M, HIV-1-RNA Gruppe O, HIV-2-RNA, HCV-RNA und HBV-DNA wurden mit folgenden Standards ermittelt:

- Dritter internationaler WHO-Standard für HIV-1-RNA Gruppe M (NIBSC-Code 10/152)
- Internationaler WHO-Standard für HIV-2-RNA (NIBSC-Code 08/150)³⁹
- Roche-Primärstandards für HIV-1-RNA Gruppe O
- Zweiter internationaler WHO-Standard für HCV-RNA (NIBSC-Code 96/798)
- Dritter internationaler WHO-Standard für HBV-DNA (NIBSC-Code 10/264)

Für HIV-1-RNA Gruppe O existiert derzeit kein internationaler Standard. Der Roche-Standard für HIV-1-RNA Gruppe O beruht auf dem CBER HIV-1-Subtyp-RNA Referenz-Panel Nr. 1, Charge 01. Die Roche-Primärstandards für HIV-1-RNA Gruppe O sind von im Handel erhältlichen, kultivierten Virusstämmen, P/N 2420 (Bestellnr. 500493, SeraCare Life Sciences), abgeleitet.

Für die internationalen WHO-Standards für HIV-1 Gruppe M, HCV, HBV, HIV-2 sowie die Roche-Primärstandards für HIV-1 Gruppe O wurden 3 voneinander unabhängige Verdünnungsreihen jedes koformulierten Virusstandards für HIV-1 Gruppe M, HCV und HBV sowie einzeln formuliertes HIV-1 Gruppe O und HIV-2 mit normalem, HIV-, HBV- und HCV-virusnegativen EDTA-Humanplasma hergestellt. Jede Verdünnungsreihe wurde mit 3 verschiedenen Chargen an Kits des cobas® MPX-Tests mit ca. 63 Replikaten pro Charge getestet (insgesamt ca. 189 Replikate pro Konzentration). Für den internationalen HIV-2-WHO-Standard wurden 33 Replikate pro Charge von 3 unabhängigen Verdünnungen und 3 Reagenzchargen getestet, also insgesamt 99 Replikate pro Konzentration. Für jedes Virus wurde eine 95%-PROBIT-Analyse (Tabelle 14) und eine 50%-PROBIT-Analyse (Tabelle 15) der kombinierten Daten aller Verdünnungsreihen und Reagenzchargen durchgeführt, um die Nachweisgrenze (LoD) sowie die Unter- und Obergrenze der 95%-Konfidenzintervalle zu bestimmen. Die in den Studien zur Nachweisgrenze für jedes Virus ermittelten Reaktivitätsraten sind in Tabelle 16 bis Tabelle 20 zusammengefasst.

Tabelle 14 Ergebnisse der 95%-PROBIT-Analysen zur Bestimmung der Nachweisgrenze unter Verwendung von EDTA-Plasma und Serum

Matrix	Analyt	Maßeinheit	LoD	Untere 95%-Konfidenzgrenze	Obere 95%-Konfidenzgrenze
EDTA-Plasma	HIV-1 Gruppe M	IE/ml	25,7	21,1	32,8
	HIV-1 Gruppe O	Kopien/ml	8,2	7,0	10,0
	HIV-2	IE/ml	4,0	3,3	5,2
	HCV	IE/ml	7,0	5,9	8,6
	HBV	IE/ml	1,4	1,2	1,7
Serum	HIV-1 Gruppe M	IE/ml	23,7	20,0	29,1
	HIV-1 Gruppe O	Kopien/ml	12,2	10,3	14,9
	HIV-2	IE/ml	4,4	3,5	5,8
	HCV	IE/ml	8,1	6,8	10,1
	HBV	IE/ml	1,3	1,1	1,5

Tabelle 15 Ergebnisse der 50%-PROBIT-Analysen zur Bestimmung der Nachweisgrenze unter Verwendung von EDTA-Plasma und Serum

Matrix	Analyt	Maßeinheit	LoD	Untere 95%-Konfidenzgrenze	Obere 95%-Konfidenzgrenze
EDTA-Plasma	HIV-1 Gruppe M	IE/ml	3,8	3,4	4,3
	HIV-1 Gruppe O	Kopien/ml	1,7	1,5	1,9
	HIV-2	IE/ml	0,9	0,8	1,1
	HCV	IE/ml	1,3	1,1	1,4
	HBV	IE/ml	0,3	0,3	0,3
Serum	HIV-1 Gruppe M	IE/ml	4,6	4,1	5,1
	HIV-1 Gruppe O	Kopien/ml	2,5	2,2	2,7
	HIV-2	IE/ml	0,9	0,8	1,1
	HCV	IE/ml	1,4	1,3	1,6
	HBV	IE/ml	0,3	0,3	0,3

Tabelle 16 Zusammenfassung der Reaktivitätsraten für HIV-1 Gruppe M in EDTA-Plasma und Serum

Matrix	Konzentration der HIV-1-RNA Gruppe M (IE/ml)	Anzahl der reaktiven Proben	Anzahl der gültigen Replikate	% reaktiv	Untere 95 %-Bereichsgrenze (einseitig)
EDTA-Plasma	30	186	188	98,9 %	96,7 %
	15	170	189	89,9 %	85,6 %
	7,5	124	189	65,6 %	59,5 %
	4,5	96	189	50,8 %	44,6 %
	1,5	50	189	26,5 %	21,2 %
Serum	30	186	189	98,4 %	95,9 %
	15	170	189	89,9 %	85,6 %
	7,5	123	189	65,1 %	59,0 %
	4,5	85	189	45,0 %	38,8 %
	1,5	31	189	16,4 %	12,1 %

Tabelle 17 Zusammenfassung der Reaktivitätsraten für HIV-1 Gruppe O in EDTA-Plasma und Serum

Matrix	Konzentration der HIV-1-RNA Gruppe O (Kopien/ml)	Anzahl der reaktiven Proben	Anzahl der gültigen Replikate	% reaktiv	Untere 95 %-Bereichsgrenze (einseitig)
EDTA-Plasma	18	187	187	100,0 %	98,4 %
	9	181	187	96,8 %	93,8 %
	4,5	162	189	85,7 %	80,8 %
	2,7	117	189	61,9 %	55,7 %
	0,9	57	189	30,2 %	24,7 %
Serum	18	186	187	99,5 %	97,5 %
	9	173	188	92,0 %	88,0 %
	4,5	142	189	75,1 %	69,4 %
	2,7	79	189	41,8 %	35,8 %
	0,9	39	189	20,6 %	15,9 %

Tabelle 18 Zusammenfassung der Reaktivitätsraten für HIV-2 in EDTA-Plasma und Serum

Matrix	Konzentration der HIV-2-RNA (IE/ml)	Anzahl der reaktiven Proben	Anzahl der gültigen Replikate	% reaktiv	Untere 95 %-Bereichsgrenze (einseitig)
EDTA-Plasma	10	98	98	100,0 %	97,0 %
	5	98	99	99,0 %	95,3 %
	2,5	80	98	81,6 %	74,0 %
	1,5	71	99	71,7 %	63,3 %
	0,5	26	99	26,3 %	19,1 %
Serum	10	98	98	100,0 %	97,0 %
	5	98	99	99,0 %	95,3 %
	2,5	81	99	81,8 %	74,2 %
	1,5	63	98	64,3 %	55,6 %
	0,5	28	98	28,6 %	21,1 %

Tabelle 19 Zusammenfassung der Reaktivitätsraten für HCV in EDTA-Plasma und Serum

Matrix	Konzentration der HCV-RNA (IE/ml)	Anzahl der reaktiven Proben	Anzahl der gültigen Replikate	% reaktiv	Untere 95 %-Bereichsgrenze (einseitig)
EDTA-Plasma	12	187	188	99,5 %	97,5 %
	6	178	189	94,2 %	90,6 %
	3	148	189	78,3 %	72,8 %
	1,8	112	189	59,3 %	53,0 %
	0,6	50	189	26,5 %	21,2 %
Serum	12	186	189	98,4 %	95,9 %
	6	173	189	91,5 %	87,4 %
	3	139	189	73,5 %	67,7 %
	1,8	112	189	59,3 %	53,0 %
	0,6	41	189	21,7 %	16,9 %

Tabelle 20 Zusammenfassung der Reaktivitätsraten für HBV in EDTA-Plasma und Serum

Matrix	Konzentration der HBV-DNA (IE/ml)	Anzahl der reaktiven Proben	Anzahl der gültigen Replikate	% reaktiv	Untere 95 %-Bereichsgrenze (einseitig)
EDTA-Plasma	3,40	188	188	100,0 %	98,4 %
	1,70	184	189	97,4 %	94,5 %
	0,85	165	189	87,3 %	82,6 %
	0,51	126	189	66,7 %	60,6 %
	0,17	58	189	30,7 %	25,2 %
Serum	3,40	189	189	100,0 %	98,4 %
	1,70	184	189	97,4 %	94,5 %
	0,85	166	189	87,8 %	83,2 %
	0,51	140	189	74,1 %	68,3 %
	0,17	52	189	27,5 %	22,2 %

Reproduzierbarkeit

Die Reproduzierbarkeit des cobas® MPX-Tests auf den cobas® 6800/8800 Systems wurde unter Verwendung der folgenden Standards bestimmt:

- Roche-Sekundärstandards für HIV-1 Gruppe M, HCV und HBV
- Roche-Primärstandards für HIV-1 Gruppe O und HIV-2

Die Studie umfasste Tests von 3 Panels von koformulierten HIV-1-Gruppe-M-, HCV- und HBV-Proben und einzeln formulierten HIV-1-Gruppe-O- und HIV-2-Proben in Konzentrationen von ungefähr der 0,5fachen, 1fachen und 2fachen Nachweisgrenze des cobas® MPX-Tests für jedes Virus. Die Tests wurden für die folgenden Variabilitätskomponenten durchgeführt:

- Tag-zu-Tag-Variabilität über 3 Tage
- Charge-zu-Charge-Variabilität unter Verwendung von 3 verschiedenen Reagenzchargen des cobas® MPX-Tests
- Gerät-zu-Gerät-Variabilität unter Verwendung von 3 verschiedenen cobas® 8800 Systems

Jedes der 3 Panels wurde mit ca. 21 Replikaten getestet (insgesamt 63 Replikate pro Reagenzcharge). Alle gültigen Daten zur Reproduzierbarkeit wurden evaluiert, indem der Prozentsatz der reaktiven Testergebnisse für jede Konzentrationsstufe über alle variablen Komponenten berechnet wurde.

Die Grenzen der zweiseitigen 95-%-Konfidenzintervalle für jede Reaktivitätsrate wurden für jede der drei Konzentrationen von HIV-1 Gruppe M, HIV-1 Gruppe O, HIV-2, HCV und HBV berechnet, die an 3 Tagen mit 3 Reagenzchargen und auf 3 cobas® 8800 Systems getestet wurden. Der cobas® MPX-Test ist über mehrere Tage, Reagenzchargen und Geräte hinweg reproduzierbar. Die Ergebnisse der Charge-zu-Charge-Variabilität sind in Tabelle 21 zusammengefasst.

Tabelle 21 Zusammenfassung der Charge-zu-Charge-Reproduzierbarkeit für den cobas® MPX-Test

Analyt	Konzentration	Reagenzcharge	% reaktiv (reaktive/gültige Replikate)	Untergrenze des 95-%-Konfidenzintervalls	Obergrenze des 95-%-Konfidenzintervalls
HIV-1 Gruppe M	2 × LoD	1	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		2	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		3	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
	1 × LoD	1	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		2	98,4 % (62/63)	91,5 %	100,0 %
		3	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
	0,5 × LoD	1	85,7 % (54/63)	74,6 %	93,3 %
		2	95,2 % (60/63)	86,7 %	99,0 %
		3	92,1 % (58/63)	82,4 %	97,4 %

Analyt	Konzentration	Reagenz-charge	% reaktiv (reaktive/gültige Replikate)	Untergrenze des 95%-Konfidenzintervalls	Obergrenze des 95%-Konfidenzintervalls
HIV-1 Gruppe O	2 × LoD	1	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		2	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		3	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
	1 × LoD	1	92,1 % (58/63)	82,4 %	97,4 %
		2	93,7 % (59/63)	84,5 %	98,2 %
		3	93,7 % (59/63)	84,5 %	98,2 %
	0,5 × LoD	1	74,6 % (47/63)	62,1 %	84,7 %
		2	76,2 % (48/63)	63,8 %	86,0 %
		3	74,6 % (47/63)	62,1 %	84,7 %
HIV-2	2 × LoD	1	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		2	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		3	98,4 % (62/63)	91,5 %	100,0 %
	1 × LoD	1	82,5 % (52/63)	70,9 %	90,9 %
		2	93,7 % (59/63)	84,5 %	98,2 %
		3	87,3 % (55/63)	76,5 %	94,4 %
	0,5 × LoD	1	74,6 % (47/63)	62,1 %	84,7 %
		2	71,4 % (45/63)	58,7 %	82,1 %
		3	73,0 % (46/63)	60,3 %	83,4 %
HCV	2 × LoD	1	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		2	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		3	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
	1 × LoD	1	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		2	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		3	98,4 % (62/63)	91,5 %	100,0 %
	0,5 × LoD	1	77,8 % (49/63)	65,5 %	87,3 %
		2	98,4 % (62/63)	91,5 %	100,0 %
		3	93,7 % (59/63)	84,5 %	98,2 %
HBV	2 × LoD	1	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		2	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
		3	100,0 % (63/63)	94,3 %	100,0 %
	1 × LoD	1	90,5 % (57/63)	80,4 %	96,4 %
		2	90,5 % (57/63)	80,4 %	96,4 %
		3	93,7 % (59/63)	84,5 %	98,2 %
	0,5 × LoD	1	84,1 % (53/63)	72,7 %	92,1 %
		2	76,2 % (48/63)	63,8 %	86,0 %
		3	77,8 % (49/63)	65,5 %	87,3 %

Genotypverifizierung

Die Leistung des cobas® MPX-Tests bei der Detektion von Subtypen von HIV-1 Gruppe M (A–H, J, K, BF, BG) und verschiedener rekombinanter Formen (CRF01_AE und CRF02_AG), HIV-1 Gruppe O, HIV-1 Gruppe N sowie von HIV-2-Subtypen (A und B), HCV-Genotypen (1–6) und HBV-Genotypen (A–H und Pre-Core-Mutante) wurde durch Testen verschiedener klinischer Proben und/oder Kulturisolate für jeden der in Tabelle 22 bis Tabelle 26 aufgeführten Sub- bzw. Genotypen bestimmt.

HIV-1 Gruppe M

Es wurde die HIV-1-Konzentration bei insgesamt 115 verschiedenen klinischen Proben von HIV-1 Gruppe M mit bekanntem HIV-1-Subtyp unter Verwendung des COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1-Tests, v2.0, quantifiziert. Alle 115 Proben wurden nach Verdünnung mit normalem, HIV-, HCV- und HBV-virusnegativem EDTA-Humanplasma auf das 5fache der Nachweisgrenze des cobas® MPX-Test getestet; 102 dieser Proben wurden außerdem unverdünnt getestet. Alle 115 klinischen Proben mit bekannten Subtypen wurden unverdünnt und/oder bei Verdünnung auf das 5fache der Nachweisgrenze detektiert (Tabelle 22).

Tabelle 22 Klinische Proben für HIV-1 Gruppe M

Subtyp	% reaktiv (reaktiv/getestete Proben) unverdünnt	% reaktiv (reaktiv/getestete Proben) verdünnt auf 5 × LoD
A	100,0 % (12/12)	100,0 % (12/12)
CRF01_AE	100,0 % (12/12)	100,0 % (12/12)
CRF02_AG	100,0 % (12/12)	100,0 % (12/12)
B	100,0 % (11/11)	100,0 % (11/11)
C	100,0 % (12/12)	100,0 % (12/12)
D	100,0 % (11/11)	100,0 % (11/11)
F	100,0 % (10/10)	100,0 % (10/10)
G	100,0 % (12/12)	100,0 % (12/12)
H	100,0 % (10/10)	100,0 % (10/10)
BF	Nicht getestet*	100,0 % (3/3)
BG	Nicht getestet*	100,0 % (4/4)
J	Nicht getestet*	100,0 % (2/2)
K	Nicht getestet*	100,0 % (4/4)

* Unzureichendes Volumen für unverdünnten Test

HIV-1 Gruppe O und HIV-1 Gruppe N

Insgesamt 7 Kulturoisolate von HIV-1 Gruppe O und 2 Kulturoisolate von HIV-1-Gruppe N wurden nach logarithmischen Verdünnungen mit normalem, HIV-, HCV- und HBV-virusnegativem EDTA-Humanplasma getestet. Bei den Isolaten von HIV-1 Gruppe O wurden insgesamt 28 Replikate von 7 Isolaten mit jeweils 4 Replikaten pro Verdünnung getestet. Bei den Isolaten von HIV-1 Gruppe N wurden 2 Isolate getestet. Für das eine Isolat wurden insgesamt 4 Replikate von Verdünnung 1:1,00E+02 bis 1:1,00E+03 getestet, für das zweite Isolat wurde 1 Replikat mit Verdünnung 1:1,00E+04 getestet. Kulturoisolate von HIV-1 Gruppe O wurden bis zu einer Verdünnung von 1:1,00E+07, Kulturoisolate von Gruppe N bis zu einer Verdünnung von 1:1,00E+04 detektiert (Tabelle 23).

Tabelle 23 Kulturoisolate von HIV-1 Gruppe O und HIV-1 Gruppe N

Probenverdünnung	% reaktiv (reaktive/gültig getestete Replikate)	
	HIV-1 Gruppe O	HIV-1 Gruppe N
1:1,00E+02	100,0 % (28/28)	100,0 % (4/4)
1:1,00E+03	100,0 % (28/28)	100,0 % (4/4)
1:1,00E+04	89,3 % (25/28)	20,0 % (1/5)
1:1,00E+05	71,4 % (20/28)	0,0 % (0/4)
1:1,00E+06	71,4 % (20/28)	0,0 % (0/4)
1:1,00E+07	71,4 % (20/28)	0,0 % (0/4)

HIV-2

Insgesamt 5 Kulturoisolate von HIV-2 Subtyp A (4) und B (1) wurden nach logarithmischen Verdünnungen mit normalem, HIV-, HCV- und HBV-virusnegativem EDTA-Humanplasma getestet. Für Subtyp A wurden insgesamt 16 Replikate von 4 Isolaten in jeder Verdünnung getestet. Von dem einen Isolat des Subtyps B wurden insgesamt 4 Replikate in jeder Verdünnung getestet. Insgesamt 11 klinische Proben von HIV-2 Subtyp A (5) und B (6) wurden ebenfalls nach logarithmischen Verdünnungen mit normalem, virusnegativem EDTA-Humanplasma getestet. Für Subtyp A wurden insgesamt 20 Replikate von 5 klinischen Proben, für Subtyp B insgesamt 24 Replikate von 6 klinischen Proben mit jeweils 4 Replikaten pro Verdünnung getestet. Alle Kulturoisolate wurden vom cobas® MPX-Test detektiert. Klinische Proben wurden vom cobas® MPX-Test in Verdünnungen von bis zu 1:1,00E+03 für die Subtypen A und B detektiert. Die Gesamtergebnisse sind in Tabelle 24 zusammengefasst.

Tabelle 24 Kulturoisolate und klinische Proben von HIV-2

Probenverdünnung	% reaktiv (reaktive/gültig getestete Replikate)			
	Kulturoisolat		Klinische Probe	
	Subtyp A	Subtyp B	Subtyp A	Subtyp B
1:1,00E+02	100,0 % (16/16)	100,0 % (4/4)	100,0 % (20/20)	100,0 % (24/24)
1:1,00E+03	100,0 % (16/16)	100,0 % (4/4)	65,0 % (13/20)	50,0 % (12/24)
1:1,00E+04	100,0 % (15/15)	100,0 % (4/4)	25,0 % (5/20)	0,0 % (0/24)
1:1,00E+05	100,0 % (16/16)	100,0 % (4/4)	5,0 % (1/20)	0,0 % (0/24)
1:1,00E+06	100,0 % (16/16)	100,0 % (4/4)	0,0 % (0/20)	0,0 % (0/24)
1:1,00E+07	81,2 % (13/16)	0,0 % (0/4)	0,0 % (0/20)	0,0 % (0/24)

HCV

Es wurde die HCV-Konzentration bei insgesamt 96 verschiedenen klinischen HCV-Proben mit bekanntem HCV-Genotyp unter Verwendung des COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV-Tests, v2.0, quantifiziert. Alle 96 klinischen HCV-Proben mit bekannten Genotypen wurden nach Verdünnung mit normalem, HIV-, HCV- und HBV-virus-negativem EDTA-Humanplasma auf das 5fache der Nachweisgrenze des cobas® MPX-Tests getestet. 95 dieser Proben wurden auch unverdünnt getestet. Alle Proben wurden mit einem einzigen Replikate getestet. Alle 96 HCV-positiven klinischen Proben wurden unverdünnt und/oder verdünnt detektiert, wie in Tabelle 25 zusammengefasst.

Tabelle 25 Klinische HCV-Proben

Genotyp	% reaktiv (reaktiv/getestete Proben) unverdünnt	% reaktiv (reaktiv/getestete Proben) verdünnt auf 5 × LoD
1a	100,0 % (9/9)	100,0 % (9/9)
1b	100,0 % (12/12)	100,0 % (12/12)
1	100,0 % (12/12)	100,0 % (12/12)
2b	100,0 % (1/1)	100,0 % (1/1)
2	100,0 % (13/13)	100,0 % (13/13)
3a	100,0 % (12/12)	100,0 % (12/12)
3	100,0 % (1/1)	100,0 % (1/1)
4	100,0 % (13/13)	100,0 % (13/13)
5a	100,0 % (10/10)	100,0 % (10/10)
5	100,0 % (2/2)	100,0 % (2/2)
6	100,0 % (10/10)	100,0 % (11/11)

HBV

Es wurde die HBV-Konzentration bei insgesamt 94 verschiedenen klinischen HBV-Proben mit bekanntem HBV-Genotyp und bekannten Pre-Core-Mutanten unter Verwendung des COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HBV-Tests quantifiziert. Alle 94 klinischen HBV-Proben mit bekannten Genotypen wurden unverdünnt und/oder nach Verdünnung mit normalem, HIV-, HCV- und HBV-virusnegativem EDTA-Plasma auf das 5fache der Nachweisgrenze des cobas® MPX-Tests getestet. Alle Proben wurden mit einem einzigen Replikat getestet. Alle 94 HBV-positiven klinischen Proben wurden unverdünnt und/oder verdünnt detektiert, wie in Tabelle 26 zusammengefasst.

Tabelle 26 Klinische HBV-Proben

Genotyp	% reaktiv (reaktiv/getestete Proben) unverdünnt	% reaktiv (reaktiv/getestete Proben) verdünnt auf 5 × LoD
A	100,0 % (15/15)	100,0 % (15/15)
B	100,0 % (12/12)	100,0 % (11/11)
C	100,0 % (10/10)	100,0 % (9/9)
D	100,0 % (12/12)	100,0 % (12/12)
E	100,0 % (12/12)	100,0 % (11/11)
F	100,0 % (12/12)	100,0 % (12/12)
G	Nicht getestet*	100,0 % (1/1)
H	100,0 % (8/8)	100,0 % (8/8)
Pre-Core-Mutante	100,0 % (12/12)	100,0 % (12/12)

* Unzureichendes Volumen für unverdünnten Test

Serokonversions-Panels

Die Leistung des **cobas**® MPX-Tests wurde unter Verwendung von im Handel erhältlichen Serokonversions-Panels für HIV-1 Gruppe M, HCV und HBV bewertet. Die Ergebnisse des **cobas**® MPX-Tests wurden mit den Ergebnissen derselben Panels verglichen, die mit dem von der FDA zugelassenen **cobas**® TaqScreen MPX-Test auf dem **cobas s 201** System getestet wurden. Außerdem wurde der **cobas**® MPX-Test mit CE-IVD- und FDA-zugelassenen Serologietests für die einzelnen Zielsequenzen verglichen.

Serokonversions-Panels HIV-1 Gruppe M

Es wurden zehn im Handel erhältliche Serokonversions-Panels verwendet. Jede Panel-Probe wurde unverdünnt sowie in 1:6- und 1:96-Verdünnung getestet, um Pool-Tests mit dem **cobas**® MPX- und dem **cobas**® TaqScreen MPX-Test zu simulieren. Die Ergebnisse des **cobas**® MPX-Tests wurden mit Ergebnissen des **cobas**® TaqScreen MPX-Tests sowie mit den Ergebnissen der CE-IVD- und FDA-zugelassenen HIV-Serologietests ohne Verdünnung verglichen. Die Leistungsgesamtergebnisse sind in Tabelle 27 dargestellt.

Tabelle 27 Leistung des **cobas**® MPX-Tests bei HIV-Serokonversions-Panels

HIV-Serokonversions-Panels	Frühere Detektion in Tagen als Detektion von HIV-Antikörpern/-Antigenen oder HIV-RNA								
	Abbott ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo: Unverdünnt			Abbott PRISM HIV Ag/Ab Combo: Unverdünnt			cobas® TaqScreen MPX-Test: Unverdünnt, 1:6, 1:96		
	Frühere Detektion durch cobas® MPX in Tagen								
	Unverdünnt	1:6	1:96	Unverdünnt	1:6	1:96	Unverdünnt	1:6	1:96
1	3	3	3	3	3	3	0	0	0
2	7	2	2	12	7	7	5	0	0
3	7	5	5	7	5	5	2	0	0
4	15	15	8	15	15	8	0	0	0
5	7	7	7	7	7	7	0	0	2
6	10	3	3	10	3	3	2	0	0
7	9	9	7	9	9	7	0	0	0
8	11	11	9	11	11	9	0	0	0
9	2	2	2	2	2	2	0	0	0
10	7	7	7	7	7	7	0	0	2
Minimum	2	2	2	2	2	2	0	0	0
Durchschnitt	7,8	6,4	5,3	8,3	6,9	5,8	0,9	0	0,4
Maximum	15	15	15	15	15	9	5	0	2

HCV-Serokonversions-Panels

Es wurden zehn im Handel erhältliche Serokonversions-Panels verwendet. Jede Panel-Probe wurde unverdünnt sowie in 1:6- und 1:96-Verdünnung getestet, um Pool-Tests mit dem **cobas®** MPX- und dem **cobas®** TaqScreen MPX-Test zu simulieren. Die Ergebnisse des **cobas®** MPX-Tests wurden mit den Ergebnissen des **cobas®** TaqScreen MPX-Tests sowie mit den Ergebnissen der CE-IVD- und FDA-zugelassenen HCV-Serologietests ohne Verdünnung verglichen. Die Leistungsgesamtergebnisse sind in Tabelle 28 dargestellt.

Tabelle 28 Leistung des **cobas®** MPX-Tests bei HCV-Serokonversions-Panels

HCV-Serokonversions-Panels	Frühere Detektion in Tagen als Detektion von HCV-Antikörpern/-Antigenen oder HCV-RNA								
	ORTHO HCV Version 3.0 ELISA Testsystem: Unverdünnt			Abbott PRISM HCV: Unverdünnt			cobas® TaqScreen MPX-Test: Unverdünnt, 1:6, 1:96		
	Frühere Detektion durch cobas® MPX in Tagen								
	Unver- dünnt	1:6	1:96	Unver- dünnt	1:6	1:96	Unver- dünnt	1:6	1:96
1	13	13	13	13	13	13	0	0	0
2	23	23	23	23	23	23	0	0	0
3	33	33	33	33	33	33	-6	0	0
4	32	32	32	32	32	32	0	0	0
5	38	38	38	38	38	38	-24**	0	0
6	34	34	34	34	34	34	0	0	0
7*	11	11	11	11	11	11	0	0	0
8	65	65	65	65	65	65	0	0	0
9*	13	13	13	16	16	16	0	0	0
10*	21	21	21	21	21	21	0	0	0
Minimum	13	13	13	13	13	13	-24	0	0
Durchschnitt mit Ausschlüssen*	34	34.	34	34	34	34	-3	0	0
Maximum	65	65	65	65	65	65	0	0	0

* Panels, die ab der ersten Blutentnahme mit dem **cobas®** MPX-Test durchgehend reaktiv waren, wurden von den Summenberechnungen ausgeschlossen, mit denen ermittelt wurde, um wie viele Tage (Minimum, Durchschnitt, Maximum) die Detektion früher als die Detektion von HCV-Antikörpern erfolgte.

** 24 Tage Abstand zwischen aufeinanderfolgenden Entnahmen.

HBV-Serokonversions-Panels

Es wurden zehn im Handel erhältliche Serokonversions-Panels verwendet. Jede Panel-Probe wurde unverdünnt sowie in 1:6- und 1:96-Verdünnung getestet, um Pool-Tests mit dem **cobas® MPX**- und dem **cobas® TaqScreen MPX**-Test zu simulieren. Die Ergebnisse des **cobas® MPX**-Tests wurden mit Ergebnissen des **cobas® TaqScreen MPX**-Tests sowie mit den Ergebnissen der CE-IVD- und FDA-zugelassenen HBV-Serologietests ohne Verdünnung verglichen. Die Leistungsgesamtergebnisse sind in Tabelle 29 dargestellt.

Tabelle 29 Leistung des **cobas® MPX**-Tests bei HBV-Serokonversions-Panels

HBV-Serokonversions-Panels	Frühere Detektion in Tagen als Detektion von HBsAg oder HBV-DNA								
	ORTHO HBsAg ELISA Testsystem 3: Unverdünnt			Abbott PRISM HBsAg: Unverdünnt			cobas® TaqScreen MPX-Test: Unverdünnt, 1:6, 1:96		
	Frühere Detektion durch cobas® MPX in Tagen								
	Unver- dünnt	1:6	1:96	Unver- dünnt	1:6	1:96	Unver- dünnt	1:6	1:96
1	36	19	7	29	12	0	17	0	0
2	19	11	7	8	0	-4*	0	-3	0
3	24	24	0	24	24	0	-7	7	0
4	17	17	0	0	0	-17*	0	0	0
5	30	30	9	28	28	7	0	0	7
6	28	28	17	18	18	7	-8	4	10
7	16	13	5	11	8	0	9	0	5
8	30	28	14	0	-2*	-16*	2	12	0
9	24	24	13	17	17	6	0	2	6
10	38	42	27	29	33	18	-4	15	3
Minimum	16	11	0	0	-2	-17	-8	-3	0
Durchschnitt	26,2	23,6	9,9	16,4	13,8	0,1	0,9	3,7	3,1
Maximum	38	42	27	29	33	18	17	15	10

* Niedrige HBV-DNA-Konzentrationen lagen bei verdünnten Panel-Proben vor, die durch den **cobas® MPX**-Test später als durch Serologie detektiert wurden; 0,6 IE/ml in Panel 2 bei 1:96, 2,0 IE/ml in Panel 4 bei 1:96 (sowie abnorm frühes, aber niedriges S/Co-Serologieergebnis), nicht detektiert in Panel 8 bei 1:6, und 0,5 IE/ml in Panel 8 bei 1:96 in der Entnahme, bei der NAT-Konversion des **cobas® MPX**-Tests unter Anwendung eines alternativen NAT-Quantifizierungstests erkennbar war.

Analytische Spezifität

Zur Ermittlung der analytischen Spezifität des **cobas**® MPX-Tests wurde die Kreuzreaktivität mit 25 Mikroorganismen in einer Menge von 10⁶ Partikeln, Kopien oder PFU/ml untersucht; dazu gehörten 18 Virusisolate, 6 Bakterienstämme und 1 Hefeisolat (Tabelle 30). Die Mikroorganismen wurden normalem, HIV-, HCV- und HBV-virusnegativem EDTA-Humanplasma zugesetzt und mit und ohne Zugabe von Viren von HIV-1 Gruppe M, HCV, HBV (koformuliert), HIV-1 Gruppe O und HIV-2 zur Erreichung einer Endkonzentration der 3fachen Nachweisgrenze des **cobas**® MPX-Tests für jedes Virus getestet. Die getesteten Mikroorganismen zeigen keine Kreuzreaktivität mit dem **cobas**® MPX-Test und stören den Test nicht.

Tabelle 30 Zur Bestimmung der analytischen Spezifität getestete Mikroorganismen

Viren	Flavivirus	Bakterien	Hefen
Adenovirus 5	West-Nil-Virus	<i>Escherichia coli</i>	<i>Candida albicans</i>
Cytomegalievirus	Dengue-Virus Typ 1	<i>Propionibacterium acnes</i>	-
Epstein-Barr-Virus	Usutu-Virus	<i>Staphylococcus aureus</i>	-
Herpes-simplex-Virus Typ 1	-	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-
Herpes-simplex-Virus Typ 2	-	<i>Streptococcus viridans</i>	-
Hepatitis-A-Virus	-	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	-
Hepatitis-E-Virus	-	-	-
Hepatitis-G-Virus	-	-	-
Humanes T-Zell-lymphotropes Virus Typ I	-	-	-
Humanes T-Zell-lymphotropes Virus Typ II	-	-	-
Humanes Herpesvirus 6	-	-	-
Influenza-Virus A	-	-	-
Parvovirus B19	-	-	-
Chikungunya-Virus	-	-	-
Varicella-Zoster-Virus	-	-	-

Die Plasmaproben jeder genannten Erkrankung (Tabelle 31) wurden mit und ohne Zugabe von HIV-1 Gruppe M, HCV, HBV (koformuliert), HIV-1 Gruppe O und HIV-2 zur Erreichung einer Endkonzentration der 3fachen Nachweisgrenze des **cobas**® MPX-Tests für jedes Virus getestet. Die getesteten Erkrankungen zeigen keine Kreuzreaktivität mit dem **cobas**® MPX-Test und stören den Test nicht.

Tabelle 31 Zur Bestimmung der analytischen Spezifität getestete Erkrankungen

Erkrankung		
Adenovirus Typ 5	Herpes-simplex-Virus Typ 1	Humanes T-Zell-lymphotropes Virus Typ I
Cytomegalievirus	Herpes-simplex-Virus Typ 2	Humanes T-Zell-lymphotropes Virus Typ II
Dengue-Virus	Hepatitis-A-Virus	Parvovirus B19
Epstein-Barr-Virus	Hepatitis-E-Virus	West-Nil-Virus

Analytische Spezifität – Störsubstanzen

Endogene Störsubstanzen

Plasmaproben mit abnormal hohen Konzentrationen von Triglyceriden (bis 33,2 g/l), Hämoglobin (bis 2 g/l), unkonjugiertem Bilirubin (bis 0,236 g/l), Albumin (bis 60 g/l) oder Human-DNA (bis 0,002 g/l) wurden mit und ohne Zugabe von HIV-1 Gruppe M, HCV, HBV (koformuliert), HIV-1 Gruppe O und HIV-2 zur Erreichung einer Endkonzentration der 3fachen Nachweisgrenze des cobas® MPX-Tests getestet. Diese endogenen Substanzen wirkten sich nicht störend auf die Sensitivität oder Spezifität des cobas® MPX-Tests aus.

Exogene Störsubstanzen

Normales, HIV-, HCV- und HBV-virusnegatives EDTA-Humanplasma mit abnormal hohen Medikamentenkonzentrationen (Tabelle 32) wurde mit und ohne Zugabe von HIV-1 Gruppe M, HCV, HBV (koformuliert), HIV-1 Gruppe O und HIV-2 zur Erreichung einer Endkonzentration der 3fachen Nachweisgrenze des cobas® MPX-Tests für jedes Virus getestet. Diese exogenen Substanzen wirkten sich nicht störend auf die Sensitivität oder Spezifität des cobas® MPX-Tests aus.

Tabelle 32 Getestete klinische Proben mit Medikamenten

Medikament	Konzentration
Acetaminophen	1324 µmol/l
Acetylsalicylsäure	3620 µmol/l
Ascorbinsäure	342 µmol/l
Atorvastatin	600 µg-Äq./l
Fluoxetin	11,2 µmol/l
Ibuprofen	2425 µmol/l
Loratadin	0,78 µmol/l
Nadolol	3,88 µmol/l
Naproxen	2170 µmol/l
Paroxetin	3,04 µmol/l
Phenylephrin-HCL	491 µmol/l
Sertralin	1,96 µmol/l

Korrelation

Leistungsbewertung des cobas® MPX-Tests im Vergleich zum cobas® TaqScreen MPX-Test, v2.0

Zum Vergleich der Leistung des cobas® MPX-Tests mit der des cobas® TaqScreen MPX-Tests, v2.0, wurden jeweils 100 verschiedene seropositive Plasmaproben für HIV-1 Gruppe M, HCV und HBV unverdünnt sowie in 1:6-Verdünnung getestet. Für HIV-2 wurden 48 seropositive Proben unverdünnt und 99 Proben in 1:6-Verdünnung getestet, und für HIV-1 Gruppe O wurden 13 seropositive Proben in 1:6-Verdünnung getestet. Zusätzlich wurden 103 seronegative Plasmaproben unverdünnt mit beiden Verfahren getestet.

Die seronegativen Proben zeigten eine Spezifität von 100 %, da mit beiden Verfahren alle 103 Ergebnisse nicht reaktiv waren.

Für die auf HIV-1 Gruppe M, HIV-1 Gruppe O, HIV-2, HCV und HBV positiven Proben stimmten beide Verfahren im McNemar-Test überein, was zeigt, dass der cobas® MPX-Test und der cobas® TaqScreen MPX-Test, v2.0, äquivalent sind (Tabelle 33 und Tabelle 34).

Tabelle 33 Korrelation von seropositiven Proben (unverdünnt)

Verfahren		Ergebnisse der verschiedenen Viruszielsequenzen			
cobas® TaqScreen MPX-Test, v2.0	cobas® MPX	HIV-1 Gruppe M	HBV	HCV	HIV-2
Nicht reaktiv	Nicht reaktiv	0	0	0	4
Reaktiv	Nicht reaktiv	0	0	0	4*
Nicht reaktiv	Reaktiv	0	0	0	7
Reaktiv	Reaktiv	100	100	100	33
Gesamt		100	100	100	48
McNemar-Test, p-Wert (zweiseitig, $\alpha = 0,05$)		1,0	1,0	1,0	0,55

* Bei vier nicht übereinstimmenden Proben, die in unverdünnter Form mit dem cobas® MPX-Test nicht reaktiv waren, lagen die Titer unter der Quantifizierungsgrenze (< 100 Kopien/ml) des HIV-2 Quant PCR-Assays (Hôpital Bichat-Claude Bernard). Diese Proben waren bei 1:6-Verdünnung in beiden Assays nicht reaktiv.

Tabelle 34 Korrelation von seropositiven Proben (1:6 verdünnt)

Verfahren		Ergebnisse der verschiedenen Viruszielsequenzen				
cobas® TaqScreen MPX-Test, v2.0	cobas® MPX	HIV-1 M	HBV	HCV	HIV-2	HIV-1 O
Nicht reaktiv	Nicht reaktiv	0	0	0	39	0
Reaktiv	Nicht reaktiv	0	0	0	6*	0
Nicht reaktiv	Reaktiv	0	0	0	8	0
Reaktiv	Reaktiv	100	100	100	46	13
Gesamt		100	100	100	99	13
McNemar-Test, p-Wert (zweiseitig, $\alpha = 0,05$)		1,0	1,0	1,0	0,79	1,0

* Sechs nicht übereinstimmende Proben waren mit dem cobas® MPX-Test nicht reaktiv. Drei dieser sechs nicht übereinstimmenden Proben, die in 1:6-Verdünnung im cobas® MPX-Test nicht reaktiv waren, lagen unter der Quantifizierungsgrenze (< 100 Kopien/ml) des HIV-2 Quant PCR-Assays (Hôpital Bichat-Claude Bernard). Die 3 übrigen Proben wiesen ebenfalls niedrige Titer auf (27,7 IE/ml, unter der Quantifizierungsgrenze des HIV-2 RNA LDT und 150 Kopien/ml für den HIV-2 Quant PCR-Assay), und alle drei dieser Proben waren in unverdünnter Form in beiden Assays reaktiv.

Gesamtsystemausfall

Zur Ermittlung der Gesamtsystemausfall-Rate des cobas® MPX-Tests wurden 100 Replikate von mit HIV-1 Gruppe M, HCV, HBV (koformuliert), HIV-1 Gruppe O und HIV-2 versetztem EDTA-Plasma getestet. Insgesamt wurden 300 Replikate getestet. Diese Proben wurden mit einer Zielsequenzkonzentration der ca. 3fachen Nachweisgrenze und in 1er-Pools (unverdünnt) getestet. Die Studie wurde unter Verwendung des cobas® 8800 Systems in Kombination mit dem cobas p 680 instrument (Pipettierung und Pooling) durchgeführt.

Die Studie ergab, dass alle Replikate reaktiv auf die einzelnen Zielsequenzen waren, was einer Gesamtsystemausfall-Rate von 0 % entspricht. Das exakte zweiseitige 95%-Konfidenzintervall betrug 0 % für die Untergrenze und 1,22 % für die Obergrenze [0 %: 1,22 %].

Kreuzkontamination

Zur Ermittlung der Kreuzkontaminationsrate des cobas® MPX-Tests wurden 240 Replikate einer normalen HIV-, HCV- und HBV-virusnegativen EDTA-Humanplasma Probe sowie 220 Replikate einer Probe mit höherem HBV-Titer von 1,00E+08 IE/ml getestet. Die Studie wurde auf dem cobas® 8800 System durchgeführt. Es wurden insgesamt 5 Läufe mit Positiv- und Negativproben in Schachbrettkonfiguration durchgeführt.

Alle 240 Replikate der negativen Probe waren nicht reaktiv, was einer Kreuzkontaminationsrate von 0 % entspricht. Das exakte zweiseitige 95%-Konfidenzintervall betrug 0 % für die Untergrenze und 1,53 % für die Obergrenze [0 %: 1,53 %].

Proben verstorbener Spender

Sensitivität

Zur Beurteilung der klinischen Sensitivität des **cobas®** MPX-Tests für RNA von HIV-1 Gruppe M, HIV-1 Gruppe O, HIV-2 und HCV sowie für HBV-DNA wurden insgesamt 60 verschiedene virusnegative Proben verstorbener Spender getestet, von denen 35 als mäßig hämolysiert (hellgelb bis rosa gefärbt) und 25 als stark hämolysiert (rot bis braun gefärbt) eingestuft wurden. Zusätzlich wurden insgesamt 60 verschiedene virusnegative Proben lebender Spender getestet. Alle Proben verstorbener und lebender Spender wurden gleichmäßig auf 3 Reagenzchargen und 5 Spiking-Gruppen (für HIV-1 M, HCV und HBV) verteilt, die jeweils aus 12 klinischen Proben bestanden. Alle Proben verstorbener und lebender Spender wurden jeweils mit einer Koformulierung von drei unterschiedlichen klinischen Proben (HIV-1 Gruppe M, HCV und HBV) oder Roche-Primärstandards (einzeln formuliertes HIV-1 Gruppe O und HIV-2) in einer etwa dem 5fachen der Nachweisgrenze der jeweiligen Probenart entsprechenden Konzentration versetzt. Die Proben verstorbener Spender wurden jeweils im Verhältnis 1:5,6 mit **cobas omni** Specimen Diluent im Gerät verdünnt und mit dem Verfahren für Proben verstorbener Spender getestet.

Alle Proben verstorbener und lebender Spender zeigten eine Reaktivitätsrate von 100 % (95%-Konfidenzintervall: 94,0–100 %). Die bei Proben verstorbener Spender ermittelte klinische Sensitivität entsprach derjenigen, die bei Proben lebender Spender beobachtet wurde, bestimmt mit dem exakten Test nach Fisher. Die Ergebnisse sind in Tabelle 35 zusammengefasst.

Tabelle 35 Zusammenfassung der Reaktivitätsrate von Proben verstorbener und lebender Spender; EDTA-Plasma

Analyt	Proben verstorbener Spender	Proben lebender Spender
	% reaktiv (Anzahl reaktive Proben/ Anzahl getestete Proben)	% reaktiv (Anzahl reaktive Proben/ Anzahl getestete Proben)
HIV-1 Gruppe M	100 % (60/60)	100 % (60/60)
HIV-1 Gruppe O	100 % (60/60)	100 % (60/60)
HIV-2	100 % (60/60)	100 % (60/60)
HCV	100 % (60/60)	100 % (60/60)
HBV	100 % (60/60)	100 % (60/60)
Exakter Test nach Fisher, p-Wert ($\alpha = 0,05$)	Kein signifikante Differenz der Reaktivitätsraten ($p = 1,000$)	

Spezifität

Zur Beurteilung der Spezifität des **cobas**® MPX-Tests bei EDTA-Plasma- und Serumproben von verstorbenen Spendern und zum Vergleich mit der Spezifität bei Proben lebender Spender wurden insgesamt 60 verschiedene EDTA-Plasma-proben verstorbener Spender, von denen 37 als mäßig hämolysiert (hellgelb bis rosa gefärbt) und 23 als stark hämolysiert (rot bis braun gefärbt) eingestuft wurden, 61 verschiedene Serumproben verstorbener Spender, von denen 42 als mäßig und 19 als stark hämolysiert eingestuft wurden, sowie 60 verschiedene seronegative Plasmaproben und 60 verschiedene Serumproben lebender Spender getestet. Die Studie wurde mit 3 verschiedenen Chargen von **cobas**® MPX-Reagenzien durchgeführt. Die Proben verstorbener Spender wurden jeweils im Verhältnis 1:5,6 mit **cobas omni** Specimen Diluent im Gerät verdünnt und mit dem Verfahren für Proben verstorbener Spender getestet. Alle EDTA-Plasma- und Serumproben von verstorbenen und lebenden Spendern waren nicht reaktiv für 100 % Spezifität. Die bei Proben verstorbener Spender ermittelte Spezifität entsprach derjenigen, die bei Proben lebender Spender beobachtet wurde, bestimmt mit dem exakten Test nach Fisher ($\alpha = 0,05$). Die Ergebnisse sind in Tabelle 36 zusammengefasst.

Tabelle 36 Zusammenfassung der Spezifität bei Proben verstorbener und lebender Spender; EDTA-Plasma und Serum

Matrix	Probenmaterial	Anzahl nicht reaktiver Proben	Anzahl der getesteten Proben	% nicht reaktiv	Zweiseitiges 95-%-Konfidenzintervall
EDTA-Plasma	Verstorbene Spender	60	60	100 %	94,0–100 %
	Lebende Spender	60	60	100 %	94,0–100 %
Serum	Verstorbene Spender	61	61	100 %	94,1–100 %
	Lebende Spender	60	60	100 %	94,0–100 %
Gesamtergebnisse des exakten Tests nach Fisher ($\alpha = 0,05$)		Die Spezifität war bei Proben verstorbener Spender und Proben lebender Spender gleichwertig: Exakter Test nach Fisher, $p = 1,000$			

Reproduzierbarkeit

Die Reproduzierbarkeit des **cobas**® MPX-Tests auf den **cobas**® 6800/8800 Systems wurde anhand von 20 (mäßig und stark hämolysierte) Proben verstorbener Spender bestimmt, die mit klinischen Proben von HIV-1 M, HBV und HCV sowie Roche-Primärstandards für RNA von HIV-1 Gruppe O und HIV-2 in etwa dem 5fachen der Nachweisgrenze des **cobas**® MPX-Tests entsprechender Konzentration versetzt wurden. Die Ergebnisse wurden mit der Reproduzierbarkeit verglichen, die anhand von 20 Proben lebender Spender bestimmt wurde, die mit Roche-Primär- und Sekundärstandards in etwa dem 5fachen der Nachweisgrenze des **cobas**® MPX-Tests entsprechender Konzentration versetzt wurden.

Die Tests wurden für die folgenden Variabilitätskomponenten durchgeführt:

- Tag-zu-Tag-Variabilität über 6 Tage
- Charge-zu-Charge-Variabilität unter Verwendung von 3 verschiedenen Reagenzchargen des **cobas**® MPX-Tests

Ein Replikat wurde mit jeder der 3 Reagenzchargen an 6 Tagen getestet, das heißt, insgesamt 18 Replikate je Probe von verstorbenen und lebenden Spendern. Die Proben verstorbener Spender wurden jeweils im Verhältnis 1:5,6 mit **cobas omni** Specimen Diluent im Gerät verdünnt und mit dem Verfahren für Proben verstorbener Spender getestet. Alle gültigen Reproduzierbarkeitsdaten wurden ausgewertet, indem die Reaktivitätsraten bei Proben lebender und verstorbener Spender (zweiseitige 95-%-Konfidenzintervalle) in allen Variabilitätskomponenten miteinander verglichen wurden. Zur Ermittlung der statistischen Signifikanz des Unterschieds zwischen den reaktiven Ergebnissen für Proben verstorbener und lebender Spender wurde der exakte p-Wert nach Fisher berechnet. Es wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

Der **cobas®** MPX-Test ist bei Proben verstorbener und lebender Spender über mehrere Tage und Reagenzchargen hinweg reproduzierbar. Die Ergebnisse der Charge-zu-Charge-Variabilität sind in Tabelle 37 zusammengefasst.

Tabelle 37 Zusammenfassung der Charge-zu-Charge-Reproduzierbarkeit des **cobas®** MPX-Tests bei Proben verstorbener und lebender Spender

Analyt	Reagenz-charge	Probenmaterial	% reaktiv (reaktive/gültige Replikate)	Untergrenze des 95%-Konfidenzintervalls	Obergrenze des 95%-Konfidenzintervalls	Signifikante Differenz gemäß dem exakten Test nach Fisher ($\alpha = 0,05$)
HIV-1 Gruppe M	1	Verstorbene Spender	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	p-Wert = 1,0000
		Lebende Spender	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
	2	Verstorbene Spender	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	p-Wert = 1,0000
		Lebende Spender	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
	3	Verstorbene Spender	100,0 % (118/118)	96,9 %	100,0 %	p-Wert = 1,0000
		Lebende Spender	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
HIV-1 Gruppe O	1	Verstorbene Spender	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	p-Wert = 1,0000
		Lebende Spender	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
	2	Verstorbene Spender	100,0 % (117/117)	96,9 %	100,0 %	p-Wert = 1,0000
		Lebende Spender	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
	3	Verstorbene Spender	99,2 % (118/119)	95,4 %	100,0 %	p-Wert = 0,4979
		Lebende Spender	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
HIV-2	1	Verstorbene Spender	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	p-Wert = 1,0000
		Lebende Spender	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
	2	Verstorbene Spender	98,3 % (118/120)	94,1 %	99,8 %	p-Wert = 0,4979
		Lebende Spender	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
	3	Verstorbene Spender	99,2 % (118/119)	95,4 %	100,0 %	p-Wert = 0,4979
		Lebende Spender	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
HCV	1	Verstorbene Spender	98,3 % (118/120)	94,1 %	99,8 %	p-Wert = 0,4979
		Lebende Spender	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
	2	Verstorbene Spender	98,3 % (118/120)	94,1 %	99,8 %	p-Wert = 0,4979
		Lebende Spender	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
	3	Verstorbene Spender	97,5 % (115/118)	92,7 %	99,5 %	p-Wert = 0,1203
		Lebende Spender	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
HBV	1	Verstorbene Spender	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	p-Wert = 1,0000
		Lebende Spender	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
	2	Verstorbene Spender	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	p-Wert = 1,0000
		Lebende Spender	100,0 % (120/120)	97,0 %	100,0 %	
	3	Verstorbene Spender	100,0 % (118/118)	96,9 %	100,0 %	p-Wert = 1,0000
		Lebende Spender	99,2 % (119/120)	95,4 %	100,0 %	

Klinische Leistungsmerkmale für die cobas® 6800/8800 Systems

Reproduzierbarkeit

Die Reproduzierbarkeit von cobas® MPX zur Verwendung auf cobas® 6800/8800 Systems wurde durch Testen von Panelproben mit HIV-1 Gruppe M, Gruppe O, HIV-2, HCV und/oder HBV in drei verschiedenen Konzentrationen nach Charge, Testzentrum/Gerät, Tag und Batch für jedes Virus bestimmt.

Dabei führten Anwender in jedem cobas® MPX-Testzentrum an fünf Tagen Tests mit drei Chargen von cobas® MPX-Reagenzien durch und erzielten so pro Tag zwei gültige Batches.

Die prozentuale Übereinstimmung nach Testzentrum/Gerät, Charge, Tag und Batch sind in Tabelle 38 dargestellt und beruhen auf gültigen Testergebnissen von positiven Panelproben. Diese Untersuchung hat belegt, dass cobas® MPX zur Verwendung auf cobas® 6800/8800 Systems über die Variablen (Charge, Testzentrum/Gerät, Tag und Batch) hinweg und für die fünf getesteten Analyten reproduzierbare Ergebnisse liefert.

Tabelle 38 Testergebnisse, gruppiert nach Testzentrum/Gerät, Charge, Tag und Batch (positive Panelproben)

Viruszielsequenz	Viruskonzentration	Testort/Gerät		Charge		Tag		Batch	
		ID	% positive Ergebnisse	ID	% positive Ergebnisse	ID	% positive Ergebnisse	ID	% positive Ergebnisse
HIV-1 Gruppe M	~0,5 × LoD	1	81,7 % (49/60)	1	81,7 % (49/60)	1	91,7 % (33/36)	1	84,3 % (75/89)
		2	84,7 % (50/59)	2	88,3 % (53/60)	2	77,1 % (27/35)	2	81,1 % (73/90)
		3	81,7 % (49/60)	3	78,0 % (46/59)	3	83,3 % (30/36)		
						4	83,3 % (30/36)		
						5	77,8 % (28/36)		
	~1 × LoD	1	100,0 % (60/60)	1	100,0 % (60/60)	1	97,2 % (35/36)	1	100,0 % (90/90)
		2	100,0 % (60/60)	2	100,0 % (60/60)	2	97,2 % (35/36)	2	97,8 % (88/90)
		3	96,7 % (58/60)	3	96,7 % (58/60)	3	100,0 % (36/36)		
						4	100,0 % (36/36)		
						5	100,0 % (36/36)		
	~3 × LoD	1	100,0 % (60/60)	1	100,0 % (60/60)	1	100,0 % (36/36)	1	100,0 % (90/90)
		2	100,0 % (60/60)	2	100,0 % (60/60)	2	100,0 % (36/36)	2	100,0 % (90/90)
		3	100,0 % (60/60)	3	100,0 % (60/60)	3	100,0 % (36/36)		
						4	100,0 % (36/36)		
						5	100,0 % (36/36)		

Virusziel- sequenz	Virus- konzentration	Testort/Gerät		Charge		Tag		Batch	
		ID	% positive Ergebnisse	ID	% positive Ergebnisse	ID	% positive Ergebnisse	ID	% positive Ergebnisse
HIV-1 Gruppe O	~0,5 × LoD	1	78,3 % (47/60)	1	83,3 % (50/60)	1	72,2 % (26/36)	1	73,3 % (66/90)
		2	76,7 % (46/60)	2	78,3 % (47/60)	2	77,8 % (28/36)	2	86,7 % (78/90)
		3	85,0 % (51/60)	3	78,3 % (47/60)	3	77,8 % (28/36)		
						4	86,1 % (31/36)		
						5	86,1 % (31/36)		
	~1 × LoD	1	98,3 % (59/60)	1	98,3 % (59/60)	1	94,4 % (34/36)	1	95,6 % (86/90)
		2	100,0 % (60/60)	2	96,7 % (58/60)	2	100,0 % (36/36)	2	98,9 % (89/90)
		3	93,3 % (56/60)	3	96,7 % (58/60)	3	97,2 % (35/36)		
						4	100,0 % (36/36)		
						5	94,4 % (34/36)		
	~3 × LoD	1	100,0 % (60/60)	1	100,0 % (60/60)	1	100,0 % (36/36)	1	100,0 % (90/90)
		2	100,0 % (60/60)	2	100,0 % (60/60)	2	100,0 % (36/36)	2	100,0 % (90/90)
		3	100,0 % (60/60)	3	100,0 % (60/60)	3	100,0 % (36/36)		
						4	100,0 % (36/36)		
						5	100,0 % (36/36)		
HIV-2	~0,5 × LoD	1	74,1 % (43/58)	1	73,3 % (44/60)	1	77,8 % (28/36)	1	69,7 % (62/89)
		2	76,7 % (46/60)	2	79,7 % (47/59)	2	69,4 % (25/36)	2	79,8 % (71/89)
		3	73,3 % (44/60)	3	71,2 % (42/59)	3	75,0 % (27/36)		
						4	71,4 % (25/35)		
						5	80,0 % (28/35)		
	~1 × LoD	1	96,7 % (58/60)	1	100,0 % (60/60)	1	97,2 % (35/36)	1	100,0 % (90/90)
		2	98,3 % (59/60)	2	96,7 % (58/60)	2	100,0 % (36/36)	2	96,7 % (87/90)
		3	100,0 % (60/60)	3	98,3 % (59/60)	3	97,2 % (35/36)		
						4	100,0 % (36/36)		
						5	97,2 % (35/36)		
	~3 × LoD	1	100,0 % (60/60)	1	100,0 % (60/60)	1	100,0 % (36/36)	1	100,0 % (90/90)
		2	100,0 % (60/60)	2	100,0 % (60/60)	2	100,0 % (36/36)	2	100,0 % (90/90)
		3	100,0 % (60/60)	3	100,0 % (60/60)	3	100,0 % (36/36)		
						4	100,0 % (36/36)		
						5	100,0 % (36/36)		

Virusziel-sequenz	Virus-konzentration	Testort/Gerät		Charge		Tag		Batch	
		ID	% positive Ergebnisse	ID	% positive Ergebnisse	ID	% positive Ergebnisse	ID	% positive Ergebnisse
HCV	~0,5 × LoD	1	75,0 % (45/60)	1	80,0 % (48/60)	1	66,7 % (24/36)	1	79,8 % (71/89)
		2	70,7 % (41/58)	2	76,7 % (46/60)	2	77,8 % (28/36)	2	74,2 % (66/89)
		3	85,0 % (51/60)	3	74,1 % (43/58)	3	69,4 % (25/36)		
						4	91,2 % (31/34)		
						5	80,6 % (29/36)		
	~1 × LoD	1	100,0 % (60/60)	1	98,3 % (59/60)	1	97,2 % (35/36)	1	100,0 % (90/90)
		2	96,7 % (58/60)	2	98,3 % (59/60)	2	100,0 % (36/36)	2	97,8 % (88/90)
		3	100,0 % (60/60)	3	100,0 % (60/60)	3	97,2 % (35/36)		
						4	100,0 % (36/36)		
						5	100,0 % (36/36)		
	~3 × LoD	1	100,0 % (60/60)	1	100,0 % (60/60)	1	100,0 % (36/36)	1	100,0 % (90/90)
		2	100,0 % (59/59)	2	100,0 % (60/60)	2	100,0 % (36/36)	2	100,0 % (89/89)
		3	100,0 % (60/60)	3	100,0 % (59/59)	3	100,0 % (36/36)		
						4	100,0 % (35/35)		
						5	100,0 % (36/36)		
HBV	~0,5 × LoD	1	80,0 % (48/60)	1	80,0 % (48/60)	1	80,6 % (29/36)	1	72,2 % (65/90)
		2	78,3 % (47/60)	2	73,3 % (44/60)	2	80,6 % (29/36)	2	82,2 % (74/90)
		3	73,3 % (44/60)	3	78,3 % (47/60)	3	75,0 % (27/36)		
						4	77,8 % (28/36)		
						5	72,2 % (26/36)		
	~1 × LoD	1	100,0 % (60/60)	1	100,0 % (60/60)	1	100,0 % (36/36)	1	100,0 % (90/90)
		2	100,0 % (60/60)	2	100,0 % (60/60)	2	100,0 % (36/36)	2	100,0 % (90/90)
		3	100,0 % (60/60)	3	100,0 % (60/60)	3	100,0 % (36/36)		
						4	100,0 % (36/36)		
						5	100,0 % (36/36)		
	~3 × LoD	1	100,0 % (60/60)	1	100,0 % (60/60)	1	100,0 % (36/36)	1	100,0 % (90/90)
		2	100,0 % (60/60)	2	100,0 % (60/60)	2	100,0 % (36/36)	2	100,0 % (90/90)
		3	100,0 % (60/60)	3	100,0 % (60/60)	3	100,0 % (36/36)		
						4	100,0 % (36/36)		
						5	100,0 % (36/36)		

Klinische Spezifität

Reaktivität in der Blutspenderpopulation

Es wurden von Blutspendern aus vier Testzentren mit deren Einwilligung Proben entnommen. Die Tests mit **cobas® MPX** wurden anhand von zwei Testalgorithmen durchgeführt: einem für Tests von Einzelspenden (hier war nur eine Teststufe erforderlich) und einem für 6er-Pools – hier war eine Teststufe für nicht reaktive Primärpools erforderlich, und zwei Teststufen für Primärpools und Auflösungstest einzelner Spenden für reaktive Primärpools (Tabelle 39). Die Pool-Spezifität betrug 99,91 % (10.524/10.534; 99,83–99,95 %) (Tabelle 40). Zehn reaktive Pools bestanden ausschließlich aus Spenden mit negativem Status. Die klinische Spezifität für Tests von Einzelspenden betrug 99,95 % (95 % KI: 99,88–99,98 %). Für den **cobas® MPX**-Test betrug die Rate ungültiger Batches für die ersten Tests von Spenden in 6er-Pools 3,5 % (18/509) und für Einzelspenden 6,8 % (16/219). Während dieser Studie wurden mittels NAT zwei HCV-positive Fälle identifiziert.

Tabelle 39 Klinische Spezifität von **cobas® MPX** – Gesamt

Pool-Größe	Häufigkeit (n/N)	Prozentsatz (exaktes 95%-Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson)
Einzelspende (Plasma)	5.523/5.528	99,91 % (99,79–99,986 %)
Einzelspende (Serum)	5.669/5.670	99,98 % (99,90–100,00 %)
Einzelspende (Plasma/Serum)	11.192/11.198	99,95 % (99,88–99,98 %)
6er-Pools (Plasma)	62.982/62.982	100,00 % (99,99–100,00 %)

N = Gesamtanzahl von Spenden mit negativem Status, n = mit **cobas® MPX** nicht reaktive Spenden

Tabelle 40 Pool-Reaktivität von **cobas® MPX** bei freiwilligen Blutspendern

Kategorie	Anzahl der Pools	Getestete Pools (%)
Getestete Pools	10563	100
Nicht reaktive Pools	10524	99,63
Reaktive Pools	39	0,37
Reaktive Pools mit positivem Spenderstatus	29	0,27
Reaktive Pools mit negativem Spenderstatus (falsch-positiv)*	10	0,10

* Von den 10 falsch-reaktiven Pools war ein Pool falsch-reaktiv auf HIV, vier Pools waren falsch-reaktiv auf HCV und fünf Pools waren falsch-reaktiv auf HBV.

Reaktivität bei Plasmaspendern

Es wurden insgesamt 108.306 auswertbare Spenden von 24.514 unterschiedlichen Spendern sowohl mit **cobas® MPX** als auch mit einem von der FDA zugelassenen Multiplex-NAT-Test in Pools von 96 Proben getestet. Davon wurden 108.297 Spenden negativ auf Anti-HIV, Anti-HCV und HBsAg getestet (Tabelle 41). Der Spendenstatus wurde auf der Grundlage der Übereinstimmung der beiden virusspezifischen Tests (z. B. zwei NAT-Ergebnisse oder NAT und Serologie) in Bezug auf die Erstspende oder die Ergebnisse der Folgetests zugewiesen. Es wurden insgesamt 1.106 auswertbare Pools mit **cobas® MPX** getestet, von denen 1.092 (98,7 %) nicht reaktiv und 14 (1,3 %) reaktiv waren. Von den 1.092 nicht reaktiven Pools bestanden 1.090 Pools ausschließlich aus Spenden mit negativem Status; zwei Pools enthielten mindestens eine Spende mit positivem Status. Von den 1.106 getesteten Pools waren zwei Pools nicht reaktiv mit mindestens einer Spende mit positivem Status und sieben Pools waren reaktiv mit mindestens einer Spende mit positivem Status (Tabelle 42).

Tabelle 41 Klinische Spezifität von **cobas® MPX** – Spenden

Parameter	Gesamtanzahl der Spenden mit negativem Status	cobas® MPX-Ergebnis		Prozentsatz (exaktes 95-%-KI)
		Reaktiv	Nicht reaktiv	
Klinische Spezifität	108.297	6	108.291	99,99 (99,99; 100,00)
Klinische HIV-Spezifität	108.297	3	108.294	100,00 (99,99; 100,00)
Klinische HCV-Spezifität	108.297	1	108.296	100,00 (100,00; 100,00)
Klinische HBV-Spezifität	108.297	2	108.295	100,00 (99,99; 100,00)

Tabelle 42 Pool-Reaktivität in Plasmaspenden

Kategorie	Anzahl der Pools	Getestete Pools (%)
Gesamtanzahl der getesteten Pools mit 96 Proben ^a :	1.106	100
Nicht reaktive Pools ^b	1.092	98,7
Nicht reaktive Pools mit ausschließlich negativem Spendenstatus	1.090	98,6 (1.090/1.106)
Nicht reaktive Pools mit mindestens einer Spende mit positivem Spendenstatus	2 ^c	0,2 (2/1.106)
Reaktive Pools ^b	14	1,3
Reaktive Pools mit mindestens einer Spende mit positivem Spendenstatus	7	0,6 (7/1.106)
Reaktive Pools mit negativem Spendenstatus (falsch-reaktive Pools)	7	0,6 (7/1.106)

^a 479/1.106 Pools hatten < 96 Spenden.

^b Der Spendenstatus wurde auf der Grundlage der Übereinstimmung der beiden virusspezifischen Tests (z. B. zwei NAT-Ergebnisse oder NAT und Serologie) in Bezug auf die Erstspende oder die Ergebnisse der Folgetests zugewiesen.

^c Diese beiden nicht reaktiven Pools enthielten Spenden eines HBV-positiven Spenders. Die Erstspende des Spenders war mit **cobas® MPX** positiv für HBV, aber mit dem **cobas® TaqScreen MPX**-Test negativ; sie wurde schließlich mit einer alternativen hoch sensitiven NAT-Methode als HBV-positiv bestätigt. Dieser Spender gab drei aufeinanderfolgende Spenden ab, die mit beiden NAT-Screening-Tests nicht reaktiv waren. Eine dieser Spenden befand sich in einem HCV-positiven Pool.

Insgesamt gaben 11 unterschiedliche Spender 12 reaktive Spenden ab (sechs HCV, drei HIV und drei HBV). Für sieben Spender wurden Folgetests durchgeführt: Bei drei dieser Spender wurde bei den Folgetests kein Nachweis für eine Infektion gefunden und bei vier Spendern wurde bei den Folgetests eine Infektion bestätigt, von denen zwei bei den Folgetests serokonvertierten (HCV) (Tabelle 43). Einer der drei HBV-Spender wurde mittels NAT als HBV-Träger identifiziert.

Tabelle 43 Testreaktivitätsmuster, die bei den ersten Tests von auswertbaren Spenden festgestellt wurden

cobas® MPX-Ergebnis	Spendenstatus ^a	Anzahl der Spenden
HCV+	Positiv	5
HBV+	Negativ	2
HBV+	Positiv	4 ^b
HCV+	Negativ	1
HIV+	Negativ	3
Nicht reaktiv	Negativ	108.291
-	Gesamt	108.306

^a Der Spendenstatus wurde auf der Grundlage des Testreaktivitätsmusters zugewiesen, d. h. auf der Grundlage der „Übereinstimmung“ der beiden virusspezifischen Tests (z. B. zwei NAT-Ergebnisse oder NAT und Serologie) in Bezug auf die Erstspende oder die Ergebnisse der Folgetests.

^b Diese Spenden stammen alle vom selben Spender, dessen Erstspende HBV-positiv war und dessen nächsten drei aufeinanderfolgenden Spenden als positiv eingestuft wurden, obwohl der cobas® MPX-Test für HBV nicht reaktiv war.

Hinweis: In dieser Übersichtstabelle sind nur auswertbare Spenden enthalten; + = reaktiv/positiv

Die klinische Spezifität von cobas® MPX für Plasma-Pools wurde anhand der Analyse von 108.306 auswertbaren Spenden von 24.514 unterschiedlichen Spendern bestimmt. Für auswertbare Spenden lagen gültige Ergebnisse von cobas® MPX- und cobas® TaqScreen MPX-Tests sowie gültige CAS-Ergebnisse vor, die in Pools ermittelt wurden, und gültige serologische Ergebnisse (analytübergreifend) von Tests, die an Einzelproben vorgenommen wurden. Von diesen 108.306 auswertbaren Spenden erhielten 108.297 einen negativen Spendenstatus, davon waren wiederum 108.291 Spenden bei Tests mit cobas® MPX nicht reaktiv. Dies entspricht einer klinischen Spezifität von 99,994 % (95%-Konfidenzintervall: 99,988–99,997 %). Sieben mit cobas® MPX falsch-reaktive Pools mit 96 Proben wurden nach Auflösungstests schließlich alle als Spenden mit negativem Status eingestuft. Von den 24.514 getesteten unterschiedlichen Spendern gaben 24.509 ausschließlich Spenden mit negativem Status ab, von denen 24.503 mit cobas® MPX nicht reaktiv waren. Sechs Spenden ergaben falsch-reaktive Ergebnisse. Dies entspricht einer Spezifität (auf Spenderebene) von 99,976 % (95%-Konfidenzintervall: 99,947–99,989 %).

Studien an Populationen mit hohem Risiko

Drittanbieter entnahmen Proben von Personen mit einem hohen HIV-, HCV- oder HBV-Infektionsrisiko. Zu den Hochrisikofaktoren gehörten u. a. Inkarzeration in der Anamnese, Diagnose einer sexuell übertragbaren Erkrankung in der Anamnese, Vorgeschichte von mehreren Sexualpartnern, Konsum injizierbarer Drogen, Diagnose oder Behandlung von HIV sowie Diagnose oder Behandlung von Hepatitis. Bei einigen Personen gab es mehr als einen Risikofaktor. Es wurden insgesamt 510 Proben einer Hochrisiko-Population ungefähr gleichmäßig über drei Testzentren verteilt und mit cobas® MPX und dem cobas® TaqScreen MPX-Test unter Einschluss von CAS getestet.

Alle Proben wurden in Panels vorbereitet. Die verdünnten Proben wurden manuell mit gepooltem Humanplasma verdünnt, das nachweislich negativ auf HIV-1/2, HCV und HBV war. Die Proben wurden an den Testzentren sowohl mit cobas® MPX als auch mit cobas® TaqScreen unter Einschluss von CAS (für die zielspezifische Auflösung) unverdünnt getestet. Dabei kam das Standard-Probenverarbeitungsverfahren zum Einsatz, das in der Packungsbeilage des cobas® TaqScreen MPX-Tests empfohlen wird. Darüber hinaus wurden die Proben sowohl mit cobas® MPX als auch mit cobas® TaqScreen verdünnt getestet, um 6er-Pools zu simulieren. CAS wurde an verdünnten Proben nicht durchgeführt.

Mit den 510 unverdünnten Proben wurden mit cobas® MPX und cobas® TaqScreen MPX Ergebnisse erzielt, darunter waren 179 Proben (35,1 %) reaktiv mit cobas® MPX (für eine oder mehrere Zielsequenzen) und 181 Proben (35,5 %) reaktiv mit cobas® TaqScreen MPX. 488 Proben (95,7 %) ergaben übereinstimmende Ergebnisse zwischen cobas® MPX und cobas® TaqScreen MPX; 22 Proben (4,3 %) lieferten dagegen nicht übereinstimmende Ergebnisse zwischen cobas® MPX und cobas® TaqScreen MPX.

Im Vergleich zu den Testergebnissen mit CAS oder der alternativen NAT-Methode (NGI, National Genetics Institute) konnte mit **cobas**® MPX bei den 510 unverdünnten Hochrisikoproben in 97,0 % der Fälle (495/510) die Gegenwart oder Abwesenheit der Viruszielsequenz korrekt nachgewiesen werden. Bei den 3 % der Proben, bei denen **cobas**® MPX die Gegenwart oder Abwesenheit der Viruszielsequenz nicht korrekt nachweisen konnte, wurde mit **cobas**® MPX in den Proben, die keine Viruszielsequenz enthielten, in 1,8 % der Fälle (9/510) fälschlicherweise eine Viruszielsequenz nachgewiesen (falsch-reaktives Ergebnis) und in den Proben, die eine Zielsequenz enthielten, wurde in 1,2 % der Fälle (6/510) die Viruszielsequenz nicht nachgewiesen (falsch-nicht-reaktives Ergebnis). Diese Ergebnisse sind in Tabelle 44 zusammengefasst.

Tabelle 44 Gegenüberstellung von korrekten und falschen Virusnachweisen – unverdünnte Proben

	cobas ® MPX-Ergebnis ^a	%	Gesamt korrekt
Richtig-reaktiv	170	97,0 %	495
Richtig-nicht-reaktiv	325		
Falsch-reaktiv	9	1,8 %	15
Falsch-nicht-reaktiv	6	1,2 %	
Gesamt	510	100,0 %	510

^a Endgültiger Status (nach Vergleich mit den Ergebnissen von CAS oder einer alternativen NAT-Methode [NGI-Tests]).

Hinweis: Korrekter Nachweis = richtig-reaktive und richtig-nicht-reaktive Ergebnisse (fett dargestellt)

Von den 510 getesteten verdünnten Proben waren 153 Proben (30,0 %) mit **cobas**® MPX reaktiv. Demgegenüber standen 151 Proben (29,6 %), die mit **cobas**® TaqScreen MPX reaktiv waren. Von den 510 verdünnten Proben stimmten die Ergebnisse bei 484 Proben (94,9 %) zwischen **cobas**® MPX und dem **cobas**® TaqScreen MPX-Test überein; bei 26 Proben (5,1 %) konnte zwischen **cobas**® MPX und dem **cobas**® TaqScreen MPX-Test dagegen keine Übereinstimmung erzielt werden.

In 96,7 % (492/509) der Fälle konnte die Viruszielsequenz mit **cobas**® MPX korrekt nachgewiesen werden (von den 509 verdünnten Proben wurde eine Probe ausgeschlossen, für die kein NGI-Ergebnis erhalten werden konnte). Bei den 3,4 % der Proben, bei denen **cobas**® MPX die Viruszielsequenz nicht korrekt nachweisen konnte, wurde mit **cobas**® MPX in den Proben, die keine Viruszielsequenz enthielten, in 1,2 % der Fälle (6/509) fälschlicherweise eine Viruszielsequenz nachgewiesen (falsch-reaktives Ergebnis) und in den Proben, die eine Zielsequenz enthielten, wurde in 2,2 % der Fälle (11/509), die Viruszielsequenz nicht nachgewiesen (falsch-nicht-reaktives Ergebnis). Diese Ergebnisse sind in Tabelle 45 zusammengefasst.

Tabelle 45 Gegenüberstellung von korrekten und falschen Virusnachweisen – verdünnte Proben

	cobas ® MPX-Ergebnis ^a	%	Gesamt korrekt
Richtig-reaktiv	147	96,7	492
Richtig-nicht-reaktiv	345		
Falsch-reaktiv	6	1,2	17
Falsch-nicht-reaktiv	11	2,2	
Gesamt	509 ^b	100	509 ^b

^a Endgültiger Status (nach Vergleich mit den Ergebnissen von CAS oder einer alternativen NAT-Methode [NGI-Tests]), der anhand unverdünnter Aliquots bestimmt wurde.

^b Unter Ausschluss einer Probe, für die kein NGI-Ergebnis erhalten werden konnte.

Hinweis: Korrekter Nachweis = richtig-reaktive und richtig-nicht-reaktive Ergebnisse (fett dargestellt)

Klinische Sensitivität

Studien in NAT-positiven Populationen

Es wurden insgesamt 2.569 auf HIV, HCV und HBV NAT-positive Proben an vier Testzentren mit **cobas**® MPX und **cobas**® TaqScreen MPX unter Einschluss von CAS getestet. Dafür wurden vier Chargen von **cobas**® MPX-Reagenzien verwendet. Die 2.569 NAT-positiven Proben bestanden aus 1.015 HIV-positiven Proben, 1.016 HCV-positiven Proben und 538 HBV-positiven Proben. Jede dieser Proben wurde sowohl unverdünnt als auch verdünnt (1:6) mit **cobas**® MPX und **cobas**® TaqScreen MPX analysiert. Ausschließlich unverdünnte Proben wurden anhand des in der Packungsbeilage des **cobas**® TaqScreen MPX-Tests empfohlenen Standard-Probenverarbeitungsverfahrens mit den lizenzierten CAS-Tests analysiert. Tabelle 46 enthält einen Vergleich der Sensitivitäten für die **cobas**® MPX- und **cobas**® TaqScreen-Testergebnisse, die für bekannt HIV-, HCV- und HBV-positive Proben erhalten wurden.

Insgesamt betrug die klinische Sensitivität von **cobas**® MPX für unverdünnte, bekannt positive Proben 100,0 % (2.549/2.549) und für verdünnte (1:6), bekannt positive Proben ebenfalls 100,0 % (2.555/2.555). Die klinische Sensitivität von **cobas**® TaqScreen MPX betrug insgesamt für unverdünnte, bekannt positive Proben 99,9 % (2.523/2.524) und für verdünnte (1:6), bekannt positive Proben 99,8 % (2.559/2.563). Die positive prozentuale Übereinstimmung (PPA) zwischen **cobas**® MPX und dem **cobas**® TaqScreen MPX-Test betrug in dieser Studie über alle bekannt positiven Proben insgesamt 100,0 %, sowohl für unverdünnte als auch für verdünnte Proben (Tabelle 46).

Tabelle 46 Vergleich der Sensitivität von **cobas**® MPX- und **cobas**® TaqScreen-Testergebnissen für bekannt HIV-, HCV- und HBV-positive Proben

		Sensitivität in bekannt positiven Proben ^a		Unterschied (cobas® MPX-Test – cobas® TaqScreen MPX-Test)	
Verdünnung	Zielvirus	cobas® MPX-Ergebnis	cobas® TaqScreen MPX-Test	Wert	95 %- Konfidenzintervall
Unverdünnt	Insgesamt	100,00 % (2.549/2.549)	99,96 % (2.523/2.524)	0,04 %	(-0,04 %, 0,12 %)
	HIV	100,00 % (1.006/1.006)	99,90 % (1.007/1.008)	0,10 %	(-0,10 %, 0,29 %)
	HCV	100,00 % (1.015/1.015)	100,00 % (1.014/1.014)	0,00 %	Keine Angabe
	HBV	100,00 % (528/528)	100,00 % (502/502)	0,00 %	Keine Angabe
1:6	Insgesamt	100,00 % (2.555/2.555)	99,84 % (2.559/2.563)	0,16 %	(0,00 %, 0,31 %)
	HIV	100,00 % (1.006/1.006)	99,60 % (1.005/1.009)	0,40 %	(0,01 %, 0,78 %)
	HCV	100,00 % (1.016/1.016)	100,00 % (1.016/1.016)	0,00 %	Keine Angabe
	HBV	100,00 % (533/533)	100,00 % (538/538)	0,00 %	Keine Angabe

^a In die Analyse der Sensitivität wurden nur bekannt positive Proben mit gültigen Testergebnissen eingeschlossen.

HIV-NAT-positive Population

Für die 1.015 HIV-positiven unverdünnten Proben wurden mit **cobas**® MPX 1.006 auswertbare Testergebnisse und mit **cobas**® TaqScreen MPX unter Einschluss von CAS 1.008 auswertbare Testergebnisse erzielt. Für die 1.015 verdünnten HIV-Proben wurden mit **cobas**® MPX 1.006 auswertbare Testergebnisse und mit **cobas**® TaqScreen MPX 1.009 auswertbare Testergebnisse erzielt. An den verdünnten Proben wurden keine CAS-Tests durchgeführt.

cobas® MPX war bei 1.006 von 1.006 (100,0 %) unverdünnten HIV-Proben und bei 1.006 von 1.006 (100,0 %) verdünnten HIV-Proben reaktiv. **cobas**® TaqScreen MPX unter Einschluss von CAS war bei 1.007 von 1.008 (99,90 %) unverdünnten

HIV-Proben reaktiv. **cobas**® TaqScreen MPX (ohne CAS) war bei 1.005 von 1.009 (99,60 %) verdünnten HIV-Proben reaktiv. Die prozentuale positive Übereinstimmung zwischen **cobas**® MPX und dem **cobas**® TaqScreen MPX-Test lag bei unverdünnten und verdünnten HIV-Proben jeweils bei 100,0 %.

HCV-NAT-positive Population

cobas® MPX war bei 1.015 von 1.015 (100,0 %) unverdünnten HCV-Proben und bei 1.016 von 1.016 (100,0 %) verdünnten HCV-Proben reaktiv. **cobas**® TaqScreen MPX-Test unter Einschluss von CAS war bei 1.014 von 1.014 (100,0 %) unverdünnten Proben reaktiv. **cobas**® TaqScreen MPX-Test (ohne CAS) war bei 1.016 von 1.016 (100,0 %) verdünnten Proben reaktiv. Die prozentuale positive Übereinstimmung zwischen **cobas**® MPX und dem **cobas**® TaqScreen MPX-Test lag bei unverdünnten und verdünnten HCV-Proben jeweils bei 100,0 %.

HBV-NAT-positive Population

Für die 538 HBV-positiven unverdünnten Proben wurden mit **cobas**® MPX 528 auswertbare Testergebnisse und mit dem **cobas**® TaqScreen MPX-Test unter Einschluss von CAS 502 auswertbare Testergebnisse erzielt. Für die 538 verdünnten HBV-Proben wurden mit **cobas**® MPX 533 auswertbare Testergebnisse und mit dem **cobas**® TaqScreen MPX-Test 538 auswertbare Testergebnisse erzielt. An den verdünnten Proben wurden keine CAS-Tests durchgeführt.

cobas® MPX war bei 528 von 528 (100,0 %) unverdünnten HBV-positiven Proben und bei 533 von 533 (100,0 %) verdünnten HBV-positiven Proben reaktiv. **cobas**® TaqScreen MPX unter Einschluss von CAS war bei 502 von 502 (100,0 %) unverdünnten HBV-Proben reaktiv. **cobas**® TaqScreen MPX (ohne CAS) war bei 538 von 538 (100,0 %) verdünnten HBV-Proben reaktiv. Die prozentuale positive Übereinstimmung zwischen **cobas**® MPX und **cobas**® TaqScreen MPX lag bei unverdünnten und verdünnten HBV-Proben jeweils bei 100,0 %.

Klinische Sensitivität bei für HIV-1 Gruppe O und HIV-2 seropositiven Populationen

Für HIV-1 Gruppe O seropositive Populationen

Es wurden insgesamt 12 HIV-1-seropositive (Gruppe O) Proben nach Verdünnung im Verhältnis 1:6 mit **cobas**® MPX und dem **cobas**® TaqScreen MPX-Test getestet. Die Proben wurden wegen ihres geringen Volumens in einer Verdünnung von 1:6 getestet. Alle der HIV-1-Proben (Gruppe O) waren nach Verdünnung im Verhältnis 1:6 mit **cobas**® MPX reaktiv auf HIV (siehe Tabelle 47). Die klinische Sensitivität betrug dabei relativ zur Serologie 100,0 %.

Tabelle 47 Vergleich der Gesamtreaktivität für HIV-1-seropositive (Gruppe O) Proben (Verdünnung 1:6)

cobas ® TaqScreen MPX-Test (Verdünnung 1:6)	cobas ® MPX (Verdünnung 1:6)		Gesamt
	Reaktiv	Nicht reaktiv	
Reaktiv	11	0	11
Nicht reaktiv	1	0	1
Gesamt	12	0	12

HIV-2-seropositive Populationen

Es wurden insgesamt 319 HIV-2-seropositive Proben mit **cobas® MPX** und dem **cobas® TaqScreen MPX-Test** getestet. Von diesen 319 seropositiven Proben wurden 184 Proben unverdünnt und nach Verdünnung im Verhältnis 1:6 mit **cobas® MPX** und dem **cobas® TaqScreen MPX-Test** getestet. Die verbleibenden 135 Proben wurden dagegen aufgrund des geringen Volumens nur nach Verdünnung im Verhältnis 1:6 getestet.

Von den 184 unverdünnt getesteten Proben waren insgesamt 137 Proben reaktiv (siehe Tabelle 48). Die klinische Sensitivität mit **cobas® MPX** betrug dabei relativ zur Serologie 74,5 %. Eine vergleichbare Sensitivität von **cobas® MPX** bei der HIV-2-Bestimmung wurde auch dadurch belegt, dass Proben vor dem Testen mit beiden Methoden im Verhältnis 1:6 verdünnt wurden. Von den 319 im Verhältnis 1:6 verdünnten Proben waren insgesamt 198 Proben reaktiv mit **cobas® MPX** (siehe Tabelle 49).

Tabelle 48 Vergleich der Gesamtreaktivität für HIV-2-seropositive Proben (unverdünnt)

cobas® TaqScreen MPX (unverdünnt)	cobas® MPX (unverdünnt)		Gesamt
	Reaktiv	Nicht reaktiv	
Reaktiv	118	7	125
Nicht reaktiv	19	40	59
Gesamt	137	47	184

Tabelle 49 Vergleich der Gesamtreaktivität für HIV-2-seropositive Proben (Verdünnung 1:6)

cobas® TaqScreen MPX-Test (Verdünnung 1:6)	cobas® MPX (Verdünnung 1:6)		Gesamt
	Reaktiv	Nicht reaktiv	
Reaktiv	173	33	206
Nicht reaktiv	25	88	113
Gesamt	198	121	319

Bestätigung der serologischen Ergebnisse

Die Studie mit bekannt positiven Proben umfasste insgesamt 2.555 bekannt positive Proben, die mit HIV, HCV oder HBV infiziert waren (mittels NAT bestätigt) und für die serologische Testergebnisse vorlagen. Für 1.771 Proben (69,3 %) lagen darüber hinaus ergänzende serologische Testergebnisse vor. Das korrekte cobas® MPX-Ergebnis – laut Definition reaktiv für die Viruszielsequenz, für die die Probe bekanntermaßen positiv war (also HIV, HCV oder HBV) – wurde mit den ergänzenden serologischen Ergebnissen verglichen. Es wurden in Bezug auf cobas® MPX die Prozentsätze der korrekten Ergebnisse (Sensitivität) für jedes Zielvirus und insgesamt sowie die zugehörigen 95-%-Konfidenzintervalle (KI) berechnet. Mit cobas® MPX wurden 1.771 der 1.771 Proben (100,0 %) mit reaktiver Serologie und ergänzenden serologischen Ergebnissen korrekt identifiziert. Tabelle 50 enthält eine Zusammenfassung der Reaktivität von cobas® MPX für die verschiedenen Viruszielsequenzen im Vergleich zur bekannten Serologie der Viruszielsequenz und zu den ergänzenden serologischen Testergebnissen sowie die berechneten Sensitivitäten und die 95-%-Konfidenzintervalle insgesamt und für jede Viruszielsequenz.

Tabelle 50 Sensitivität von cobas® MPX für bekannt positive, unverdünnte Proben und die serologischen Ergebnisse zur Bestätigung

Verdünnung	Test	Zielvirus	Bekannt positive Proben insgesamt*	Anzahl reaktive Proben nach Test	Sensitivität	95-%-KI
Unverdünnt	MPX8800	Insgesamt	1.771	1.771	100,00 %	(99,78 %, 100,00 %)
Unverdünnt	MPX8800	HIV	496	496	100,00 %	(99,23 %, 100,00 %)
Unverdünnt	MPX8800	HCV	747	747	100,00 %	(99,49 %, 100,00 %)
Unverdünnt	MPX8800	HBV	528	528	100,00 %	(99,28 %, 100,00 %)

* Bei dieser Sensitivitätsanalyse wurden nur bekannt positive, unverdünnte Proben mit gültigen cobas® MPX-Ergebnissen und die serologischen Ergebnisse der Bestätigung berücksichtigt.

Weitere Informationen












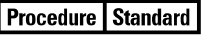








































Wichtigste Leistungsmerkmale des Tests

Probenmaterial	Plasma und Serum
Erforderliche Probenmindestmenge bei lebenden Spendern	1000 µl
Probenverarbeitungsmenge bei lebenden Spendern	850 µl
Erforderliche Probenmindestmenge bei verstorbenen Spendern	300 µl
Probenverarbeitungsmenge bei verstorbenen Spendern	150 µl

Symbole

Die folgenden Symbole werden bei der Kennzeichnung von Roche PCR-Diagnostikprodukten verwendet.

Tabelle 51 Symbole zur Kennzeichnung von Roche PCR-Diagnostikprodukten

 Alter oder Geburtsdatum	 Gerät nicht für eine patientennahe Testung geeignet	 Quantifizierungsstandard zur Berechnung der Ergebnisse, in Internationalen Einheiten pro PCR-Reaktion
 Zusatz-Software	 Gerät nicht für Selbsttests geeignet	 Seriennummer
 Sollbereich (Kopien/mL)	 Vertrieb <i>(Hinweis: ggf. Angabe von Land/Region unter dem Symbol)</i>	 Zentrum, Labor
 Sollbereich (IE/mL)	 Nicht wiederverwenden	 Standardverfahren
 Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft	 Frauen, weiblich	 Mit Ethylenoxid sterilisiert
 Barcode-Datenblatt	 Nur zur Beurteilung der IVD-Leistung	 Im Dunkeln lagern
 Chargenbezeichnung	 Globale Artikelnummer GTIN	 Temperaturbegrenzung
 Biogefährdung	 Import	 Datei mit Testdefinitionen
 Bestellnummer	 <i>In-vitro</i> -Diagnostikum	 Diese Seite oben
 CE-Kennzeichnung für Konformität; dieses Produkt entspricht den geltenden Vorschriften für die CE-Kennzeichnung für <i>In-vitro</i> -Diagnostika.	 Unterer Grenzwert des Sollbereichs	 Ultrasensitives Verfahren
 Entnahmedatum	 Männer, männlich	 Eindeutige Geräteerkennung
 Gebrauchsanweisung beachten	 Hersteller	 Oberer Grenzwert des Sollbereichs
 Ausreichend für $\langle n \rangle$ Tests	 Negativkontrolle	 Fülllinie für Urin
 Inhalt der Packung	 Nicht steril	 Nur für die USA: In den USA darf dieser Test nach den gesetzlichen Vorschriften nur durch einen Arzt oder auf ärztliche Verschreibung abgegeben werden.
 Kontrolle	 Patientennamen	 Verwendbar bis
 Herstellungsdatum	 Patienten-ID	
 Gerät für eine patientennahe Testung	 Hier abziehen	
 Gerät für Selbsttests	 Positivkontrolle	
	 Quantifizierungsstandard zur Berechnung der Ergebnisse, in Kopien pro PCR-Reaktion	

Technischer Support

Für technischen Support wenden Sie sich bitte an Ihre Roche-Vertretung vor Ort:
https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm

Herstellung und Import

Tabelle 52 Herstellung und Import



Roche Molecular Systems, Inc.
 1080 US Highway 202 South
 Branchburg, NJ 08876 USA
www.roche.com

Hergestellt in den USA



Roche Diagnostics GmbH
 Sandhofer Strasse 116
 68305 Mannheim, Germany

Marken und Patente

Dieses Produkt ist durch ein oder mehrere der US-Patente 8962293, 9102924, 8609340, 9234250, 8097717, 8192958, 10059993 und 10358675 und deren jeweilige internationale Entsprechungen geschützt.

COBAS, COBAS OMNI, COBAS P, AMPERASE, AMPLIPREP, TAQMAN und TAQSCREEN sind Marken von Roche.

Die Marke „Armored RNA“ ist Eigentum von Asuragen, Inc. und Cenetron Diagnostics, Ltd.

Alle anderen Produktnamen und Marken sind Eigentum ihrer jeweiligen Inhaber.

Die beim AmpErase-Enzym eingesetzte Technologie zur Vermeidung einer Verschleppung wird durch das US-Patent Nr. 7,687,247 geschützt, dessen Inhaber Life Technologies ist und das an Roche Molecular Systems, Inc. lizenziert wurde.

Einige Komponenten dieses Produkts sind durch ein oder mehrere US-Patente und deren jeweilige internationale Entsprechungen geschützt, die der Novartis Vaccines and Diagnostics, Inc. erteilt und für Roche Molecular Systems, Inc. und F. Hoffman-La Roche Ltd. lizenziert wurden.

Siehe <http://www.roche-diagnostics.us/patents>

Copyright

©2021 Roche Molecular Systems, Inc.



Roche Diagnostics GmbH
 Sandhofer Str. 116
 68305 Mannheim
 Germany



Literatur

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic, 2012. Available at: https://www.unaids.org/en/resources/documents/2012/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012. Accessed 08-MAR-2021.
2. Tebit DM, Arts EJ. Tracking a century of global expansion and evolution of HIV to drive understanding and to combat disease. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:45-56. PMID: 21126914.
3. Papathanasopoulos MA, Hunt GM, Tiemessen CT. Evolution and diversity of HIV-1 in Africa--a review. *Virus Genes*. 2003;26:151-63. PMID: 12803467.
4. McCutchan FE. Global epidemiology of HIV. *J Med Virol*. 2006;78 Suppl 1:S7-s12. PMID: 16622870.
5. Barin F, M'Boup S, Denis F, et al. Serological evidence for virus related to simian T-lymphotropic retrovirus III in residents of west Africa. *Lancet*. 1985;2:1387-9. PMID: 2867393.
6. Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science*. 1986;233:343-6. PMID: 2425430.
7. Dougan S, Patel B, Tosswill JH, Sinka K. Diagnoses of HIV-1 and HIV-2 in England, Wales, and Northern Ireland associated with west Africa. *Sex Transm Infect*. 2005;81:338-41. PMID: 16061543.
8. Matheron S, Mendoza-Sassi G, Simon F, et al. HIV-1 and HIV-2 AIDS in African patients living in Paris. *AIDS*. 1997;11:934-6. PMID: 9189224.
9. Valadas E, França L, Sousa S, Antunes F. 20 years of HIV-2 infection in Portugal: trends and changes in epidemiology. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1166-7. PMID: 19292644.
10. Dietrich U, Maniar JK, Rübsamen-Waigmann H. The epidemiology of HIV in India. *Trends Microbiol*. 1995;3:17-21. PMID: 7719634.
11. Solomon S, Kumarasamy N, Ganesh AK, Amalraj RE. Prevalence and risk factors of HIV-1 and HIV-2 infection in urban and rural areas in Tamil Nadu, India. *Int J STD AIDS*. 1998;9:98-103. PMID: 9506375.
12. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244:359-62. PMID: 2523562.
13. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57:1333-42. PMID: 23172780.
14. Averhoff FM, Glass N, Holtzman D. Global burden of hepatitis C: considerations for healthcare providers in the United States. *Clin Infect Dis*. 2012;55 Suppl 1:S10-5. PMID: 22715208.
15. Trépo C, Pradat P. Hepatitis C virus infection in Western Europe. *J Hepatol*. 1999;31 Suppl 1:80-3. PMID: 10622565.
16. Lehman EM, Wilson ML. Epidemic hepatitis C virus infection in Egypt: estimates of past incidence and future morbidity and mortality. *J Viral Hepat*. 2009;16:650-8. PMID: 19413698.

17. Chisari FV, Ferrari C. Viral Hepatitis. In: Nathanson N, ed. *Viral Pathogenesis*. 1st ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins. 1997:745-778.
18. Hollinger FB, Liang TJ. Hepatitis B Virus. In: Knipe DM, et al, eds. *Fields' Virology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, 2001:2971-3036.
19. World Health Organization. Global prevalence of hepatitis B virus infection. 2013. Available at: www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo20022/en/index1.html. Accessed 08-APR-2021.
20. World Health Organization. WHO Campaigns. World Hepatitis Day: More Must be Done to Stop this Silent Killer. Available at: <https://www.who.int/campaigns/hepatitis-day/2013/en/>. Accessed 08-MAR-2021.
21. Perkins HA, Busch MP. Transfusion-associated infections: 50 years of relentless challenges and remarkable progress. *Transfusion*. 2010;50:2080-99. PMID: 20738828.
22. Dwyre DM, Fernando LP, Holland PV. Hepatitis B, hepatitis C and HIV transfusion-transmitted infections in the 21st century. *Vox Sang*. 2011;100:92-8. PMID: 21175659.
23. Kleinman SH, Lelie N, Busch MP. Infectivity of human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus and risk of transmission by transfusion. *Transfusion*. 2009;49:2454-89. PMID: 19682345.
24. Hourfar MK, Jork C, Schottstedt V, et al. Experience of German Red Cross blood donor services with nucleic acid testing: results of screening more than 30 million blood donations for human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus. *Transfusion*. 2008;48:1558-66. PMID: 18466173.
25. Roth WK, Busch MP, Schuller A, et al. International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. *Vox Sang*. 2012;102:82-90. PMID: 21933190.
26. Zou S, Stramer SL, Notari EP, et al. Current incidence and residual risk of hepatitis B infection among blood donors in the United States. *Transfusion*. 2009;49:1609-20. PMID: 19413732.
27. Zou S, Dorsey KA, Notari EP, et al. Prevalence, incidence, and residual risk of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections among United States blood donors since the introduction of nucleic acid testing. *Transfusion*. 2010;50:1495-504. PMID: 20345570.
28. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2008;49:652-7. PMID: 18715666.
29. Linauts S, Saldanha J, Strong DM. PRISM hepatitis B surface antigen detection of hepatitis B virus minipool nucleic acid testing yield samples. *Transfusion*. 2008;48:1376-82. PMID: 18422847.
30. Phikulsod S, Oota S, Tirawatnpong T, et al. One-year experience of nucleic acid technology testing for human immunodeficiency virus Type 1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus in Thai blood donations. *Transfusion*. 2009;49:1126-35. PMID: 19392770.
31. Stramer SL, Wend U, Candotti D, et al. Nucleic acid testing to detect HBV infection in blood donors. *N Engl J Med*. 2011;364:236-47. PMID: 21247314.

32. Longo MC, Berninger MS, Hartley JL. Use of uracil DNA glycosylase to control carry-over contamination in polymerase chain reactions. *Gene*. 1990;93:125-8. PMID: 2227421.
33. Savva R, McAuley-Hecht K, Brown T, Pearl L. The structural basis of specific base-excision repair by uracil-DNA glycosylase. *Nature*. 1995;373:487-93. PMID: 7845459.
34. Mol CD, Arvai AS, Slupphaug G, et al. Crystal structure and mutational analysis of human uracil-DNA glycosylase: structural basis for specificity and catalysis. *Cell*. 1995;80:869-78. PMID: 7697717.
35. Higuchi R, Dollinger G, Walsh PS, Griffith R. Simultaneous amplification and detection of specific DNA sequences. *Biotechnology (N Y)*. 1992;10:413-7. PMID: 1368485.
36. Heid CA, Stevens J, Livak KJ, Williams PM. Real time quantitative PCR. *Genome Res*. 1996;6:986-94. PMID: 8908518.
37. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th ed. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health HHS Publication No. (CDC) 21-1112, revised December 2009.
38. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections. Approved Guideline-Fourth Edition. https://clsi.org/media/1459/m29a4_sample.pdf. Accessed 08-APR-2021.
39. National Institute for Biological Standards and Control. HIV-2 RNA International Standard (NIBSC code 08/150). Available at: https://www.nibsc.org/products/brm_product_catalogue/who_standards.aspx. Accessed 08-APR-2021.

Dokumentversion

Dokumentversionsübersicht

Doc Rev. 1.0 08/2021	Erstveröffentlichung.
-------------------------	-----------------------